



Titre: Étude méthodologique de l'imagerie optique diffuse couplée à
Title: l'électroencéphalographie

Auteur: Sarah Chapuisat
Author:

Date: 2010

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Chapuisat, S. (2010). Étude méthodologique de l'imagerie optique diffuse couplée
à l'électroencéphalographie [Thèse de doctorat, École Polytechnique de
Citation: Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/435/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/435/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Frédéric Lesage, & Habib Benali
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDE MÉTHODOLOGIQUE DE L'IMAGERIE OPTIQUE DIFFUSE COUPLÉE À
L'ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE

SARAH CHAPUISAT
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIÆ DOCTOR
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
OCTOBRE 2010

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée :

ÉTUDE MÉTHODOLOGIQUE DE L'IMAGERIE OPTIQUE DIFFUSE COUPLÉE À
L'ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE

présentée par : CHAPUISAT Sarah

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiæ Doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

M. SAVARD Pierre, Ph.D., président

M. LESAGE Frédéric, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. BENALI Habib, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. HOGÉ Rick, Ph.D., membre

M. YVERT Blaise, Ph.D., membre

M. WENDLING Fabrice, Ph.D., membre

Remerciements

En premier lieu je remercie conjointement mes deux directeurs de thèse, Frédéric Lesage et Habib Benali, qui m'ont assistée tout au long de mon doctorat, je leur suis sincèrement reconnaissante de l'aide qu'ils m'ont apportée, de leur disponibilité et de leur gentillesse. J'ai eu l'occasion de m'apercevoir qu'ils n'avaient visiblement pas oublié les difficultés que peut rencontrer un doctorant, et j'apprécie qu'ils n'aient pas hésité une seule seconde à me faire confiance jusqu'au dernier moment. Leur vision de la recherche est à la fois très différente est complémentaire. Je sais qu'ils continueront leur collaboration, et j'espère qu'ils prendront d'autres étudiants en cotutelle, afin que ces derniers puissent bénéficier de la même expérience que moi.

Je tiens également à remercier les membres de mon jury, et tout particulièrement les rapporteurs, qui ont pris le temps nécessaire pour étudier de près mon travail.

J'aimerais remercier tous les collaborateurs avec qui j'ai travaillé durant ces dernières années, j'ai peur d'en oublier quelques uns en écrivant ce paragraphe, mais cela ne signifie pas que leur aide ne m'a pas été précieuse.

Je remercie chaleureusement Christophe Grova, qui m'a énormément aidé lors de mes début en EEG. Il a toujours répondu présent pour toutes les questions que je pouvais avoir. Il n'a pas hésité à me laisser utiliser les outils qu'il avait développés afin de me faire avancer plus rapidement dans mon travail.

Pendant toute la période de mon doctorat effectuée en France, Denis Schwartz est resté ma référence pour toutes les questions aussi évidentes soient-elles concernant l'EEG. Il a pris beaucoup de temps pour m'aider à prendre en main tous les outils d'analyse EEG du centre MEG de la Pitié-Salpêtrière, et pourtant, je sais qu'il n'a pas toujours beaucoup de temps.

Dans l'ordre chronologique mon doctorat, je remercie Julien Doyon, Yves Joannette et Alain Herment, responsables de l'UNF, du CRIUGM et du LIF (au moins pour les deux première années de mon doctorat). Je remercie sincèrement chacun d'eux pour leur gentillesse, leur accueil et leur sympathie.

Mathieu Dehaes a été comme moi l'un des trois premiers étudiants de Frédéric Lesage, et grâce à lui je garderai toujours un souvenir chaleureux de mes premiers 5 à 7 sur la Côte des Neiges. Il m'a énormément aidé dans mon travail et m'a aidé à mieux appréhender les problèmes rencontrés tout au long de mon doctorat.

Mathieu Coursolles était le troisième des premiers étudiants de Frédéric Lesage et j'ai eu

l'occasion de suivre plusieurs cours à l'École Polytechnique avec lui. Je tiens à lui dire merci pour la complicité et la complémentarité que nous avons développées ensemble lors de nos séances de travail.

Julien Cohen-Adad est parti au Québec pour une cotutelle avec Habib Benali le même jour que moi. Je me souviens de l'aide mutuelle que nous nous sommes apportés les premiers temps, que ce soit au niveau des démarches administratives, ou du travail scientifique. Merci. Mathieu Desrosiers m'a beaucoup aidé en tant que responsable du réseau de l'UNF. Cependant, je me rappellerai plus de lui en tant que personne toujours disponible pour discuter d'un problème, qu'il soit professionnel ou plus personnel. Il a toujours été disponible et très efficace quel que soit le casse-tête scientifique que je lui présentais. Un grand merci à lui. Je remercie également Maude Lagüe-Beauvais pour son aide lors de mes débuts expérimentaux en EEG ainsi pour toutes les discussions plus ou moins philosophiques que nous avons eues lors d'une pause café et/ou cigarette.

En vrac, je remercie tous ceux que j'ai cotoyés dans mon travail au Québec : Jean Provost pour ses commentaires sur les progrès de mon accent québécois, Louis Gagnon pour le prêt de sa voiture lors d'un week-end, Carl Matteau-Pelletier qui peut se vanter d'être le seul de tous les étudiants de Frédéric à m'avoir battue au billard, Michèle Desjardins pour l'aide qu'elle m'a apportée, ainsi que tous les autres étudiants de Frédéric qui ont contribué à la bonne ambiance régnant dans le laboratoire.

De la même manière, je tiens à remercier tous ceux que j'ai cotoyés en France : Mélanie Péligrini-Issac pour toutes les corrections qu'elle a pu apporter à mes différents textes (en français et surtout en anglais), Guillaume Marrelec pour m'avoir fait découvrir les merveilles du monde bayésien, Alexandre Goguin qui a subi le stress de fin de thèse en même temps que moi, Stéphane Sockel qui m'a aidé à mettre en place quelques outils indispensables dans la suite de mon travail. Enfin Caroline, Arnaud, David, Mounir et tous les autres avec qui j'ai pu échanger des idées qu'elle soient ou non en rapport avec mon travail.

Je remercie l'Association pour la Recherche contre le Cancer qui m'a soutenue financièrement pendant deux ans.

Je tiens également à remercier mes parents qui m'ont soutenue et surtout supportée non seulement pendant mon doctorat, mais aussi pendant les 25 années précédentes.

Ma sœur Guillemette m'a été d'un grand secours lors de mes débuts en \LaTeX et m'a aidé à mieux appréhender les difficultés rencontrées tout au long de ce doctorat.

Mon mari, François que j'ai épousé pendant mon doctorat, et qui m'a toujours supporté et

aidé même dans les moments où mon moral et ma motivation étaient au plus bas.
Enfin, l'ensemble de mes amis qui se sont intéressés à mon travail et qui ont régulièrement cherché à connaître l'avancement de mon doctorat.
Merci à tous !

Résumé

L'imagerie optique diffuse (IOD) et l'électroencéphalographie (EEG) sont deux modalités d'imagerie fonctionnelle cérébrale complémentaires : elles n'imagent pas le même phénomène physiologique, mais possèdent des résolutions temporelles et spatiales du même ordre de grandeur. La relation entre les activités électrique (mesurée par l'EEG) et hémodynamique (mesurée par l'IOD) étant encore mal connue, il est indispensable de pouvoir effectuer des acquisitions simultanées de signaux EEG et IOD.

Sur le volet expérimental, le but de ce travail était d'adapter un casque d'EEG pour y introduire des fibres optiques et, ainsi, effectuer des acquisitions simultanées d'IOD et d'EEG. Une étude consacrée aux activations dans les cortex moteur et prémoteur liées à la préparation du mouvement a permis de valider le système, qui devra cependant être encore amélioré.

La partie théorique de ce travail a porté sur l'utilisation de régions reconstruites à partir de données d'IOD comme a priori spatial pour la résolution du problème inverse en EEG (i.e. la localisation des sources) via un modèle bayésien. Des simulations ont permis une évaluation précise de l'apport des données d'IOD et montré en particulier que l'utilisation d'un a priori améliorerait l'amplitude des sources reconstruites. Cette étude a également prouvé que, quelle que soit la cohérence spatiale entre les activités de l'IOD et de l'EEG, l'utilisation de l'IOD comme a priori ne dégrade jamais la reconstruction de l'EEG.

Bien que des améliorations restent à apporter tant au niveau du modèle théorique qu'au niveau du système d'acquisition, ce travail a montré l'intérêt et la faisabilité des acquisitions simultanées en IOD et EEG.

Mots clés : imagerie optique diffuse, spectroscopie proche infra-rouge, électroencéphalographie, préparation au mouvement, estimation bayésienne.

Abstract

Diffuse Optical Imaging (DOI) and electroencephalography (EEG) are two complementary functional brain imaging modalities: they do not image the same physiological phenomenon, but their spatial and temporal resolutions are of the same order of magnitude. Because the relationship between electrical (as measured by EEG) and hemodynamic (as measured by DOI) activities is still poorly understood, being able to record EEG and DOI data simultaneously appears necessary.

On the experimental side, the aim of this project was to adapt an EEG cap to introduce optical fibers and thus, record DOI and EEG simultaneously. A study of the activations in the premotor and motor cortices, involved in movement preparation, allowed us to validate the acquisition setup, which nevertheless needs to be further improved.

The theoretical part of this work focused on the use of regions reconstructed from DOI data as a spatial prior for the resolution of the inverse problem in EEG (i.e. the source location) via a Bayesian model. Simulation data gave us an accurate assessment of the contribution of DOI data and showed in particular that the use of a prior improved the amplitude of the reconstructed EEG sources. This study also showed that, regardless of the spatial coherence between DOI and EEG activities, the use of DOI prior did not worsen the EEG reconstruction.

Although both the theoretical model and the acquisition system remain to be improved, this work showed the interest and feasibility of simultaneous EEG and DOI acquisition.

Key words: diffuse optical imaging, near infrared spectroscopy, electroencephalography, movement preparation, Bayesian estimation

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	iii
Résumé	vi
Abstract	vii
TABLE DES MATIÈRES	viii
LISTE DES TABLEAUX	xii
LISTE DES FIGURES	xiii
LISTE DES ANNEXES	xvi
Liste des notations et abréviations	xvii
CHAPITRE 1 Introduction	1
1.1 Imagerie fonctionnelle cérébrale	1
1.2 Utilisation de l'imagerie optique diffuse	2
1.3 Objectifs de recherche	5
1.4 Plan du manuscrit	5
CHAPITRE 2 Le fonctionnement cérébral humain : de l'activité électrique à la réponse hémodynamique	7
2.1 L'activité électrique des neurones	7
2.1.1 Constitution physiologique des neurones	7
2.1.2 Activation des neurones	9
2.2 La réponse hémodynamique	11
2.2.1 Structure du système vasculaire cérébral	11
2.2.2 Variations du flux sanguin en réponse à une activité neuronale	11
2.3 Un modèle de réponse hémodynamique	12
2.4 Différents systèmes d'imagerie fonctionnelle	17
CHAPITRE 3 L'imagerie optique diffuse	21
3.1 Un système d'imagerie fonctionnelle particulier	21
3.1.1 Avantages et inconvénients de l'IOD	21

3.2	La théorie optique de l'IOD : l'optique diffuse	23
3.2.1	Relation entre absorption et concentrations des chromophores	23
3.2.2	Bases d'optique diffuse : différentes formes de diffusion	25
3.2.3	Modèle de propagation dans des milieux fortement diffusants	27
3.3	L'enregistrement et l'analyse des données	29
3.3.1	Différents types de systèmes	30
3.3.2	Difficultés expérimentales	33
3.3.3	Analyse des données	34
CHAPITRE 4 L'électroencéphalographie		44
4.1	Bref historique de l'EEG	44
4.2	Signaux d'EEG	45
4.2.1	Origine des signaux	45
4.2.2	Enregistrement des signaux	45
4.2.3	Caractéristiques des signaux	47
4.2.4	Signaux électriques perturbant la mesure	47
4.3	Analyse des signaux	50
4.3.1	Prétraitements	50
4.3.2	Etude directe des signaux	51
4.3.3	Localisation de sources de courant	52
4.4	Complémentarité de l'IOD et de l'EEG	55
CHAPITRE 5 L'étude expérimentale des activations de préparation au mouvement		57
5.1	Les activations de préparation au mouvement	57
5.2	Réalisation de l'étude	59
5.2.1	Sujets	59
5.2.2	Technique d'acquisition	60
5.2.3	Paradigme	62
5.2.4	Méthodes d'analyse des données	63
5.3	Résultats	66
5.3.1	Données d'EEG	66
5.3.2	Données d'IOD	74
5.4	Discussion	78
5.4.1	Conclusions : améliorations à apporter au système	80

CHAPITRE 6	L'estimation bayésienne de la reconstruction d'électroencéphalographie sous une contrainte basée sur la reconstruction d'imagerie optique diffuse	82
6.1	Acquisition en multimodalité : apport de l'IOD dans les acquisitions d'EEG . .	82
6.2	Simulation et reconstruction de données	83
6.2.1	Problèmes directs : simulations des données	83
6.2.2	Problèmes inverses : reconstruction de données	89
6.3	Résultats obtenus	94
6.3.1	Contrainte basée sur l'IOD	94
6.3.2	Activités concordantes en IOD et en EEG	95
6.3.3	Activités non concordantes en IOD et en EEG	99
6.3.4	Activités partiellement concordantes en IOD et en EEG	101
6.4	Discussion	103
6.4.1	Méthode	103
6.4.2	Interprétation des résultats	104
6.5	Conclusions et perspectives	106
CHAPITRE 7	Discussion générale	108
7.1	Acquisitions expérimentales	108
7.2	Analyse de données d'IOD et d'EEG	109
CHAPITRE 8	Conclusion	110
Références	111
Annexes	122
A.1	Performance des sujets	122
A.2	Résultats du sujet 1	123
A.2.1	Signaux temporels	123
A.2.2	Cartographies	123
A.2.3	Moyenne des signaux	126
A.3	Résultats du sujet 2	126
A.3.1	Signaux temporels	126
A.3.2	Cartographies	127
A.3.3	Moyenne des signaux	129
A.4	Résultats du sujet 3	130
A.4.1	Signaux temporels	130
A.4.2	Cartographies	130

A.4.3	Moyenne des signaux	131
-------	-------------------------------	-----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Facteurs impliqués dans la vasodilatation liée à la réponse hémodynamique.	13
Tableau 6.1	Propriétés optiques de chaque tissu pour la simulation de données. . . .	85
Tableau 6.2	Effet du bruit sur chaque indice calculé dans les différentes configurations d'activité.	98
Tableau A.1	Temps de réaction pour l'ensemble des sujets.	123
Tableau A.2	Temps d'exécution pour l'ensemble des sujets	123

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1	Schéma d'un neurone moteur.	8
Figure 2.2	Décours temporel d'un potentiel d'action.	9
Figure 2.3	Sommation spatio-temporelle des PPS et génération d'un PA.	10
Figure 2.4	Relation entre les cellules des vaisseaux sanguins cérébraux, les neurones et les nerfs périvasculaires.	12
Figure 2.5	Schéma représentant des liens entre les différentes variables du modèle de réponse hémodynamique.	14
Figure 2.6	Coefficient d'extinction des principaux chromophores dans les tissus. . .	19
Figure 2.7	Comparaison des résolutions temporelles et spatiales pour différentes modalités d'imagerie cérébrale.	20
Figure 3.1	Différentes formes de propagation de la lumière.	25
Figure 3.2	Représentation des fonctions spatiales de diffusion.	26
Figure 3.3	Propagation de la lumière dans un milieu diffusif suivant une forme de «banane».	29
Figure 3.4	Propagation de la lumière avec l'instrumentation CW.	30
Figure 3.5	Système CW5 utilisé lors des acquisitions.	31
Figure 3.6	Propagation de la lumière avec l'instrumentation RF.	31
Figure 3.7	Propagation de la lumière avec l'instrumentation pulsée.	32
Figure 3.8	Exemple de neuronavigation.	33
Figure 3.9	Réponse hémodynamique canonique h pour $[\text{HbO}_2]$	35
Figure 3.10	Exemple de paradigme pour une tâche simple de mouvement de doigts. .	36
Figure 3.11	Réponse hémodynamique théorique de $[\text{HbO}_2]$ pour le paradigme de la figure 3.10.	36
Figure 3.12	Moyenne des concentrations sanguines sans filtrage et avec filtrage entre 0,009 et 0,5 Hz.	37
Figure 3.13	Exemple d'estimation à l'aide du modèle linéaire général.	40
Figure 4.1	Disposition des électrodes dans le système 10-20.	46
Figure 4.2	Différentes bandes de fréquences de l'EEG.	48
Figure 4.3	Exemple de signaux EEG comportant des clignements d'yeux.	50
Figure 5.1	Représentation des aires de Brodmann.	59
Figure 5.2	Dispositif utilisé lors d'acquisitions de données simultanées en EEG et en IOD.	60
Figure 5.3	Correspondance des paires de l'IOD avec les électrodes de l'EEG. . . .	61

Figure 5.4	Paradigme utilisé pour observer la réponse hémodynamique à une activation de préparation au mouvement.	62
Figure 5.5	Décours temporel de la moyenne des données d'EEG du sujet 4.	67
Figure 5.6	Cartographies des données d'EEG moyennées lors de la préparation et de l'exécution du mouvement.	70
Figure 5.7	Densité de courant cortical de la reconstruction de sources de l'hémisphère droit lors de la préparation du mouvement.	71
Figure 5.8	Densité de courant cortical de la reconstruction de sources de l'hémisphère gauche lors de la préparation du mouvement.	72
Figure 5.9	Densité de courant cortical de la reconstruction de sources de l'hémisphère droit lors de l'exécution du mouvement.	73
Figure 5.10	Densité de courant cortical de la reconstruction de sources de l'hémisphère gauche lors de l'exécution du mouvement.	75
Figure 5.11	Moyennes des concentrations sanguines pour les paires courtes du sujet 4.	76
Figure 5.12	Estimations du modèle linéaire général du sujet 4 autour de l'exécution, avec un décalage temporel des stimulations entre -15 et +15 s.	77
Figure 6.1	Configuration utilisée pour les simulations de données de l'IOD.	84
Figure 6.2	Représentation des surfaces activées pour simuler les données d'EEG.	86
Figure 6.3	Signaux d'EEG simulés.	87
Figure 6.4	Représentation schématique de l'interpolation du volume sur la surface corticale, en utilisant un diagramme géodésique Voronoï ou une sphère locale.	90
Figure 6.5	Reconstruction des données d'IOD avec et sans bruit.	95
Figure 6.6	Comparaison des reconstructions MN et avec un a priori d'IOD, sur des données d'EEG faiblement bruitées et des données d'IOD sans bruit.	96
Figure 6.7	Comparaison des reconstructions MN et avec un a priori d'IOD, sur des données d'EEG fortement bruitées et des données d'IOD sans bruit.	100
Figure 6.8	Comparaison des reconstructions MN et avec un a priori d'IOD, sur des données d'EEG et d'IOD réalistes.	102
Figure A.1	Moyenne des signaux temporels de l'EEG pour le sujet 1.	124
Figure A.2	Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 1 lors de la préparation du mouvement.	125
Figure A.3	Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 1 lors de l'exécution du mouvement.	125

Figure A.4	Résultats de la moyenne de l'IOD du sujet 1 pour toutes les paires courtes.	126
Figure A.5	Moyenne des signaux temporels de l'EEG pour le sujet 2.	127
Figure A.6	Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 2 lors de la préparation du mouvement.	128
Figure A.7	Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 2 lors de l'exécution du mouvement.	129
Figure A.8	Résultats de la moyenne de l'IOD du sujet 2 pour toutes les paires courtes.	130
Figure A.9	Moyenne des signaux temporels de l'EEG pour le sujet 3.	131
Figure A.10	Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 3 lors de la préparation du mouvement.	132
Figure A.11	Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 3 lors de l'exécution du mouvement.	132
Figure A.12	Résultats de la moyenne de l'IOD du sujet 3 pour toutes les paires courtes.	133

LISTE DES ANNEXES

Annexe A	Résultats complémentaires des acquisitions EEG-IOD sur les activations de préparation au mouvement	122
----------	--	-----

Liste des notations et abréviations

Abréviations

ASL :	marquage de spin artériel («Arterial Spin Labeling»)
BOLD :	dépendant du niveau d'oxygénation du sang («Blood Oxygen Level Dependent»)
CBF :	flux sanguin cérébral («Cerebral Blood Flow»)
CBV :	volume sanguin cérébral («Cerebral Blood Volume»)
CMRO ₂ :	taux métabolique cérébral en oxygène («Cerebral Metabolic Rate of Oxygen»)
CW :	onde continue («Continuous Wave»)
ECG :	électrocardiogramme
EEG :	électroencéphalographie
EMG :	électromyogramme
EOG :	électrooculogramme
FDP :	fonction de densité de probabilité
IOD :	imagerie optique diffuse
IRM :	imagerie par résonance magnétique
IRMa :	imagerie par résonance magnétique anatomique
IRMf :	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LBLM :	loi de Beer-Lambert modifiée
LCR :	liquide céphalo-rachidien
LORETA :	tomographie électromagnétique à basse résolution («LOW Resolution Electromagnetic Tomography»)
MAP :	maximum a posteriori
MB :	matière blanche
MEG :	magnétoencéphalographie
MEM :	maximum d'entropie sur la moyenne («Maximum Entropy on the Mean»)
MG :	matière grise
MLG :	modèle linéaire général
MN :	norme minimale («minimum norm»)
NIRS :	spectroscopie proche infra-rouge («Near InfraRed Spectroscopy»)
OD :	densité optique
PA :	potentiel d'action

PE :	potentiel évoqué
PPS :	potentiel post-synaptique
pré-AMS :	aire prémotrice supplémentaire
RBS :	rapport bruit-à-signal
RF :	radio-fréquence
RGD :	Rayleigh-Gans-Debye
RS :	recouvrement spatial
RSB :	rapport signal-sur-bruit
SAS :	surface activée lors des simulations
SEC :	somme des erreurs au carré
SRI :	surface de la région d'intérêt
TDE :	temps d'exécution
TDR :	temps de réaction
TEP :	tomographie par émission de positons
TPSF	fonction de diffusion de flux des photons («temporal point-spread function»)

Notations et symboles

\otimes :	opérateur de convolution
∇ :	opérateur laplacien
$p(X Y)$:	plausibilité de X connaissant Y
X^T :	transposé de la matrice X
ΔX :	différence entre deux points temporels successifs de X
[Hb] :	concentration en désoxyhémoglobine
[HbO ₂] :	concentration en oxyhémoglobine
λ :	longueur d'onde
μ_a :	coefficient d'absorption
μ'_s :	coefficient de diffusion réduit ($= \mu_s(1 - g)$ avec μ_s , le coefficient de diffusion de la lumière, et g le facteur d'anisotropie)
Φ :	la fluence de la lumière (puissance par unité de surface)
ν :	célérité de la lumière dans un milieu d'indice n ($\nu = c/n$)
κ :	facteur de gain entre la réponse neuronale et l'inhibition
τ_1 :	constante de temps entre l'inhibition et la réponse neuronale
τ_{MTT} :	temps moyen de transit à travers le ballon
ε :	coefficient d'extinction

θ :	angle de diffusion
η :	paramètre de Mie
Ω :	angle solide
\mathbf{A} :	matrice de sensibilité de l'IOD
B :	facteur différentiel de chemin optique
C_i :	concentration du chromophore i
D :	coefficient de dispersion ($D = \frac{\nu}{3(\mu'_s + \mu_a)}$)
E :	fraction d'oxygène extraite (de niveau de base E_0)
\mathbf{E} :	bruit de l'EEG
G :	facteur de géométrie
\mathbf{G} :	problème direct de l'EEG
I :	intensité sortante (ou mesurée)
I_0 :	intensité incidente
$I(t)$:	inhibition neuronale
\mathbf{J} :	sources de l'EEG
L :	distance entre la source et le détecteur
$L(r, \Omega, t)$:	radiance à l'instant t et la position r dans l'angle solide Ω
\mathbf{M} :	matrice de données d'EEG
$N(t)$:	réponse neuronale
N :	nombre de stimuli
P :	nombre d'électrodes
Q :	nombre de sources
R :	rayon de la particule diffusante
S :	source de lumière
T :	nombre de points temporels
c :	célérité de la lumière dans le vide
f :	CBF normalisé par rapport au niveau de base
f_{out} :	flux sortant du ballon
$f(\Omega, \Omega')$:	fonction de phase de diffusion
g :	réponse impulsionnelle de m
h :	réponse impulsionnelle de f
m :	CMRO ₂ normalisé par rapport au niveau de base
n :	indice de réfraction
q :	[Hb] normalisé par rapport au niveau de base
r :	position spatiale
$s(t)$:	stimulation temporelle

t : temps
 v : CBV normalisé par rapport au niveau de base

CHAPITRE 1

Introduction

1.1 Imagerie fonctionnelle cérébrale

L'imagerie fonctionnelle cérébrale est un des domaines de recherche et de développement technologique parmi les plus dynamiques à l'heure actuelle. Ce type d'imagerie consiste à visualiser l'activité physiologique des neurones directement (activité électrique) ou indirectement (activité hémodynamique par exemple). Il existe plusieurs techniques d'imagerie qui permettent d'obtenir des images fonctionnelles du cerveau, mais il s'agit souvent de solutions coûteuses, lourdes en infrastructure, et nécessitant parfois l'utilisation de molécules radioactives comme dans le cas de la tomographie par émission de positons (TEP). Dans beaucoup de situations, tant dans le domaine clinique, de recherche qu'industriel, ces caractéristiques sont des inconvénients majeurs.

Les modalités d'imagerie fonctionnelle peuvent être classées principalement en deux catégories : celles qui imagent l'activité électrique directement (comme l'électroencéphalographie (EEG)) et celles qui imagent la demande énergétique liée à l'activité électrique. Dans cette seconde catégorie, on trouve entre autres les modalités qui imagent les variations du sang (en flux ou en volume), également appelées l'activité hémodynamique (comme l'imagerie optique diffuse (IOD) ou encore l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)). Chacune de ces techniques présente des avantages et des inconvénients qui seront mieux développés dans les chapitre 3 et 4. Les techniques imageant l'activité électrique ont de meilleures résolutions temporelles (peuvent être inférieures à la milliseconde) que les techniques hémodynamiques ; elles sont souvent très sensibles, mais de ce fait très bruitées également et demandent de multiplier les détecteurs pour obtenir une bonne résolution spatiale.

Développée de façon particulièrement intensive depuis une quinzaine d'années Villringer *et al.* (1993), l'imagerie optique diffuse (IOD) propose des solutions non invasives pour de faibles coûts. Fondée sur les propriétés d'absorption de la lumière par certaines molécules, cette modalité, même si elle est limitée en résolution spatiale (au mieux de l'ordre du centimètre), permet néanmoins d'obtenir une bonne résolution temporelle (jusqu'à 10 ms).

Parmi ses avantages, l'IOD est une modalité non invasive, très peu encombrante et peu astreignante pour le sujet. En particulier, le sujet n'est pas obligé d'être immobilisé, ceci permettant de l'utiliser pour des études sur de jeunes enfants (même des prématurés), ce qui

est très difficile avec d'autres types d'imagerie fonctionnelle.

L'IOD possède de nombreux points communs avec un autre type d'imagerie fonctionnelle plus connu : l'électroencéphalographie (EEG). En effet pour l'IOD comme pour l'EEG :

- ces deux modalités sont non invasives ;
- leurs résolutions spatiales et temporelles sont comparables ;
- toutes deux ont de faibles coûts de mise en œuvre.

Cependant ces deux types d'imageries fonctionnelles ne permettent pas d'observer les mêmes phénomènes : l'EEG enregistre l'activité électrique des neurones, alors que l'IOD permet d'enregistrer les changements de concentration en sang oxygéné et désoxygéné. Même si ces paramètres sont totalement différents, ils traduisent néanmoins tous deux l'activité neuronale et sont complémentaires dans le fonctionnement cérébral.

L'EEG est utilisé en clinique depuis des décennies ; le traitement du signal et les reconstructions possibles sont des sujets d'étude encore d'actualité (Baillet et Garnero (1997); Litvak et Friston (2008)). Aujourd'hui, l'EEG est souvent utilisé en recherche en le couplant à d'autres types d'imagerie fonctionnelle. L'EEG a l'avantage d'avoir une excellente résolution temporelle (submilliseconde). Cependant, le signal étant faible et bruité, pour obtenir un signal correct, il est nécessaire d'acquérir un grand nombre d'événements. La réponse hémodynamique est beaucoup plus lente et nécessite moins d'événements, néanmoins le rapport entre activité électrique et activité hémodynamique ou couplage neurovasculaire est encore le sujet de discussions Steinbrink *et al.* (2006); Wan *et al.* (2006); Boden *et al.* (2007); Ou *et al.* (2009).

Le but général de cette thèse est de développer une nouvelle technique d'acquisition de données permettant d'enregistrer simultanément les données d'IOD et d'EEG chez l'adulte, afin de mieux comprendre le rapport entre activité électrique et réponse hémodynamique ; puis une nouvelle méthode d'analyse simultanée des données d'EEG et d'IOD a été développée.

1.2 Utilisation de l'imagerie optique diffuse

L'imagerie optique infrarouge : L'idée d'étudier l'oxygénation sanguine à l'aide de la lumière infrarouge n'est pas récente Jöbsis (1977), cependant, le développement de l'imagerie optique n'est réellement intensif que depuis une vingtaine d'années. Depuis, l'IOD (souvent abusivement appelée spectroscopie proche infra-rouge (NIRS)¹) a été reconnue comme un moyen d'avoir accès à l'activité neuronale par l'activité hémodynamique cérébrale Obrig *et al.* (2000b), et de nombreuses avancées techniques ont été réalisées Gibson *et al.* (2005).

1. NIRS pour «near infrared spectroscopy». Beaucoup d'auteurs parlent abusivement de spectroscopie alors que seulement deux ou trois longueurs d'onde sont utilisées.

Néanmoins, les champs d'application sont plus larges que les neurosciences.

Champs d'applications : L'IOD permettant d'observer les variations des concentrations sanguines, ses applications couvrent différents domaines en plus des applications cérébrales : par exemple, la mammographie Boverman *et al.* (2005); Enfield *et al.* (2007) ou, plus récemment, l'urologie Macnab et Stothers (2008). Cependant, la plupart des recherches sur l'IOD se font en neurosciences sur le fonctionnement cérébral.

Applications neuronales et lien avec la réponse hémodynamique : Récemment, il a été démontré lors d'une étude motrice que la réponse en hémoglobine désoxygénée était très fortement corrélée à la réponse dépendant de l'oxygénation du sang (réponse BOLD pour «blood oxygen level dependent») de l'IRMf Huppert *et al.* (2006); cet article montre également une forte corrélation entre la réponse en hémoglobine oxygénée et celle de l'ASL («arterial spin labeling») observée en IRM. C'est pourquoi même si le sujet de la présente thèse est l'IOD, les études en IRMf présentent beaucoup d'intérêt.

Pourtant, aujourd'hui encore l'activité hémodynamique cérébrale n'est pas bien expliquée. Pendant que certains auteurs tentent de mieux comprendre les phénomènes oscillatoires spontanés (oscillations lentes facilement différenciées des battements cardiaques et autres rythmes plus rapides) et leur relation avec la réponse hémodynamique Moosmann *et al.* (2003); Obrig *et al.* (2000a), d'autres s'intéressent aux relations entre activité neuronale et réponse hémodynamique Franceschini *et al.* (2008); Ou *et al.* (2009); Boden *et al.* (2007); Steinbrink *et al.* (2006). Pour cette problématique, il est évident que l'enregistrement de l'EEG et de l'IOD simultanément permet d'apporter des éléments de réponses sur le couplage entre activité électrique et réponse hémodynamique.

Acquisition et analyse de données : En parallèle, plusieurs auteurs ont cherché à augmenter la précision et la résolution des données d'IOD Boas *et al.* (2004b); Uludag *et al.* (2004). En particulier, ces articles soulignent l'importance du choix des longueurs d'ondes utilisées pour réduire l'erreur due au «cross-talk»(sorte d'interférence entre les longueurs d'ondes ayant pour conséquence que les signaux se mélangent partiellement). D'après ces deux articles, les longueurs d'ondes utilisées par notre système (690 et 830 nm) minimisent cette erreur. De la même manière, certains auteurs ont tenté de comprendre les autres phénomènes sous-jacents causant une perte en résolution, en précision et en sensibilité spatiales de l'image de l'IOD Boas *et al.* (2004b,a), entre autres en ajoutant des informations a priori avant d'effectuer une reconstruction.

L'IOD étant un système d'imagerie encore récent, plusieurs chercheurs tentent simplement de standardiser les méthodes d'analyse des signaux en utilisant des méthodes déjà appliquées à d'autres types d'imagerie fonctionnelle, comme le modèle linéaire général Schroeter *et al.* (2004); Cohen-Adad *et al.* (2007) ou la décomposition en ondelettes Lina *et al.* (2008). Enfin, la reconstruction des données en trois dimensions reste depuis plusieurs années un problème d'actualité Arridge (1999). Les reconstructions peuvent être de différents types Arridge (1999); Gibson *et al.* (2005), mais récemment de nouveaux types de reconstruction émergent Dehaes et Lesage (2010).

Acquisitions multimodalité :

IRMf-EEG : La relation entre l'activité neuronale et la réponse hémodynamique est encore un domaine de recherche très actif. Grâce à une étude visuelle, Wan et ses collègues ont démontré que la réponse hémodynamique et l'activité électrique avaient un rapport de puissance Wan *et al.* (2006). La même constatation a été faite en enregistrant l'activité électrique par magnétoencéphalographie (MEG) Nangini *et al.* (2008).

De plus, plusieurs méthodes d'analyse conjointes ont été développées depuis quelques années : sous forme d'analyse asymétrique, i.e. l'IMRf est considérée comme une contrainte au niveau de la reconstruction de sources d'EEG Daunizeau *et al.* (2005); Henson *et al.* (2010), ou sous forme d'analyse symétrique, i.e. une fusion symétrique des informations issues des deux modalités d'imagerie Daunizeau *et al.* (2007).

IOD-EEG : Les récentes recherches chez l'animal tendent à montrer que la réponse hémodynamique n'est qu'une convolution spatio-temporelle de l'activité électrique Devor *et al.* (2005). Aujourd'hui, certaines acquisitions simultanées EEG-IOD sur des humains tendent à confirmer cette hypothèse. En effet, certains chercheurs, en se limitant à des acquisitions lors de tâches visuelles Rovati *et al.* (2007) avec une seule électrode et une seule paire source-détecteur (chacune d'un côté du cortex visuel avec un stimulus symétrique), ont montré que la réponse hémodynamique, comme le potentiel évoqué visuel, augmentait avec le contraste du stimulus visuel. Cependant, en étudiant des stimulations de courte durée, plusieurs chercheurs ont montré que la relation entre activité électrique et réponse hémodynamique était non linéaire, tant chez le rat en IOD-EEG Franceschini *et al.* (2008) que chez l'homme en IOD-MEG Ou *et al.* (2009).

De manière plus générale, les ondes α enregistrées en EEG sont corrélées avec une réponse hémodynamique spécifique Moosmann *et al.* (2003) et il a été montré que plus la fréquence des ondes α était faible, plus l'intensité de la réponse hémodynamique, comme celle du potentiel évoqué, était élevée Koch *et al.* (2008). D'autres encore ont observé la réponse hémodynamique d'enfants prématurés lors de bouffées d'activité électrique pendant leur sommeil

Roche-Labarbe *et al.* (2007), montrant qu'il existait bien une activité hémodynamique spécifique lors de ces bouffées.

1.3 Objectifs de recherche

Le point commun de tous les objectifs de cette thèse est de contribuer à la compréhension des relations entre l'activité électrique et la réponse hémodynamique des neurones.

Dans un premier temps, il est apparu évident que l'étude l'IOD seule serait rapidement un atout pour réaliser des acquisitions multi-modalités. En effet, les problèmes liés aux acquisitions d'EEG sont d'ores et déjà bien connus (en particulier la difficulté de garder une impédance de contact basse pour toutes les électrodes tout au long de l'acquisition). Pour créer un système d'acquisition double, il est nécessaire de connaître aussi bien les possibilités que les problèmes que peuvent amener chaque modalité.

Mon premier objectif était donc de bien connaître l'IOD tant au niveau des acquisitions de données qu'au niveau de l'analyse, afin de cibler les éventuels problèmes à résoudre lors des acquisitions doubles.

Par la suite, j'ai développé un prototype permettant l'acquisition simultanée de données d'EEG et d'IOD.

L'enregistrement simultané EEG-IOD sur quelques sujets sur des tâches prédéfinies (une tâche visuelle et une tâche de préparation au mouvement) constituait donc mon deuxième objectif, ainsi que l'analyse des données acquises.

Enfin, un troisième objectif a été de développer et tester un outil d'analyse permettant de prendre en compte les données d'IOD et d'EEG enregistrées simultanément.

Ce travail a été effectué dans un environnement de données simulées et a permis de mettre en œuvre un nouvel outil d'analyse de données d'EEG et d'IOD.

1.4 Plan du manuscrit

Le second chapitre explique le fonctionnement physiologique du cerveau, base de tous les types d'imagerie fonctionnelle. Puis, le troisième chapitre expose les principes théoriques de l'imagerie optique diffuse. Les théories d'optique diffuse sous-jacentes seront présentées dans un premier temps, puis nous verrons les techniques d'analyse des signaux permettant

l'interprétation des données. Le quatrième chapitre expose le fonctionnement de l'EEG ainsi que les différents types de reconstruction de sources qui ont d'ores et déjà fait leur preuve.

Le cinquième chapitre décrit plus précisément le projet de recherche sur les acquisitions simultanées comprenant deux types de tâches : une sur l'activité préparatoire aux mouvements et une autre sur l'activité visuelle. Une revue de littérature suivie d'une description des expériences menées y sont présentées, ainsi qu'une discussion sur les résultats obtenus et les améliorations à prévoir.

Enfin le sixième chapitre détaille la nouvelle méthode d'analyse de données d'EEG jointes à celles d'IOD. La théorie et la mise en œuvre sur des données simulées sont présentées dans ce chapitre. Puis les résultats de ces analyses sont comparés à d'autres types d'analyse et discutés. Enfin, une discussion générale constitue le chapitre 7, suivie d'une conclusion au chapitre 8.

CHAPITRE 2

Le fonctionnement cérébral humain : de l'activité électrique à la réponse hémodynamique

Succintement, l'activité cérébrale correspond à l'activité électrique de groupes de neurones. Cette activité électrique constitue une dépense d'énergie, donc une consommation d'oxygène, d'où un appel de sang appelé réponse hémodynamique. Pour mieux décrire le fonctionnement cérébral, nous nous attarderons tout d'abord sur la génération de l'activité électrique, puis nous verrons comment la réponse hémodynamique est engendrée. Enfin en dernier point, nous décrirons plus précisément un modèle biomécanique de réponse hémodynamique communément utilisé en particulier en IRMf, le modèle du ballon de Buxton (Buxton *et al.* (2004)).

2.1 L'activité électrique des neurones

La description faite dans ce manuscrit reste succincte, pour de plus amples détails, il est conseillé au lecteur de se référer à un ouvrage consacré au sujet, comme par exemple Bear *et al.* (2001).

2.1.1 Constitution physiologique des neurones

Les neurones sont les unités de base du cortex cérébral, mais on trouve des neurones ailleurs, en particulier dans la moelle épinière. Ce sont des cellules spécifiques constituées d'un corps cellulaire ou soma, de dendrites et d'un axone (cf. figure 2.1).

- Le corps cellulaire contient le noyau de la cellule et a pour fonction de traiter l'ensemble des informations ;
- Les dendrites sont des fibres ramifiées permettant de collecter les informations afférentes ;
- L'axone est une fibre de longueur variable permettant de transmettre les messages du corps cellulaire, information efférente.

De plus, le relai qui assure la transmission de l'influx nerveux est la synapse.

La membrane cellulaire des neurones est polarisée par un excès d'ions positifs à l'extérieur. La particularité de cette membrane est sa capacité à créer un phénomène électrique : le potentiel d'action (PA). La figure 2.2 montre le décours temporel d'un PA : en quelques millièmes de

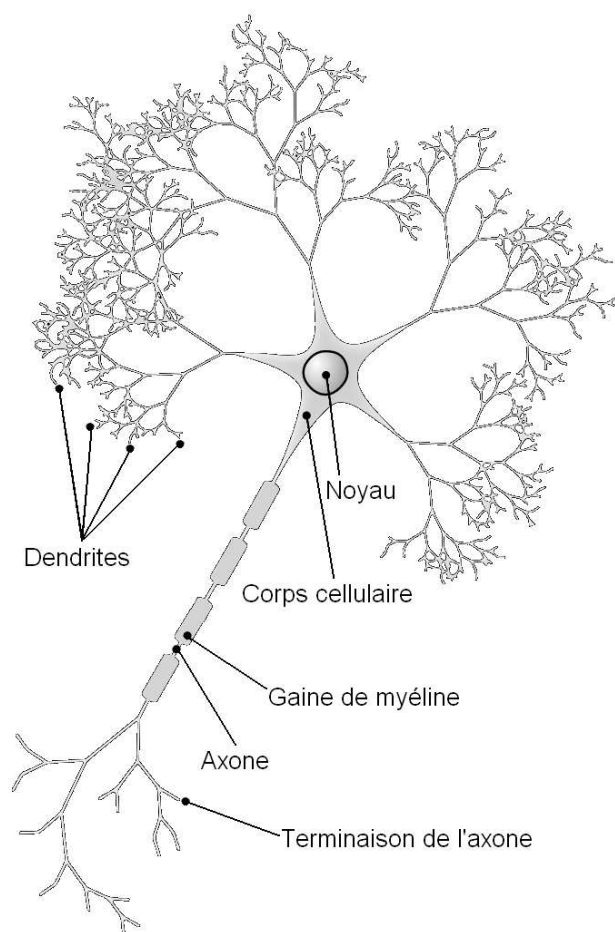


Figure 2.1 Schéma d'un neurone moteur. Il existe plusieurs types de neurones, mais toujours formé de la même base : un corps cellulaire, une ou plusieurs dendrites et un axone. (Source : <http://www.cvc.u-psud.fr/IMG/gif/neurone.gif>).

seconde et sur une infime longueur de membrane, un afflux de sodium (ions Na^+) entre dans la cellule, ce qui dépolarise la membrane.

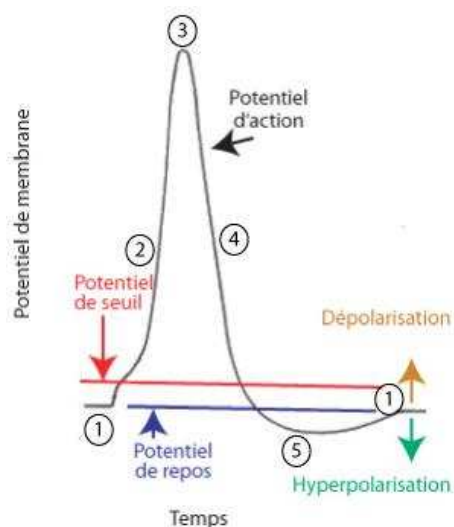


Figure 2.2 Décours temporel d'un potentiel d'action. Un PA (en noir) est constitué d'une dépolarisation (2) jusqu'à un potentiel maximum (3) d'environ +30 mV, puis d'une repolarisation (4) jusqu'à une légère hyperpolarisation (5). Le potentiel de repos (1) d'environ -70 mV est représenté en bleu. Le potentiel de seuil (environ -50 mV) apparaît en rouge. (Source : <http://www.apteronote.com/revue/images/membranepotentiellaction.jpg>).

2.1.2 Activation des neurones

Il existe un potentiel de repos entre l'intérieur du neurone et l'extérieur d'environ -70 mV. Cette différence est non seulement due à une différence de concentration ionique entre les parties internes et externes du neurone, mais aussi à un flux d'ions potassium (K^+) constant appelé courant de fuite. Lorsqu'un message arrive sur une synapse, un potentiel post-synaptique (PPS) est généré. Si la synapse est excitatrice, alors le PPS est positif et, si la synapse est inhibitrice, alors le PPS est négatif.

Si la somme temporelle et spatiale (cf fig. 2.3) des PPS dépasse un certain seuil (environ -50 mV), alors les canaux ioniques spécifiques du sodium (Na^+) sont activés, ce qui rééquilibre les concentrations ioniques, et même inverse la différence de potentiel (environ +30 mV) : c'est la dépolarisation de la membrane. Rapidement, des ions K^+ sortent de la cellule pour rééquilibrer les potentiels et repolariser la membrane. Cette sortie des ions K^+ va même jusqu'à une légère hyperpolarisation, ensuite le potentiel membranaire retourne au

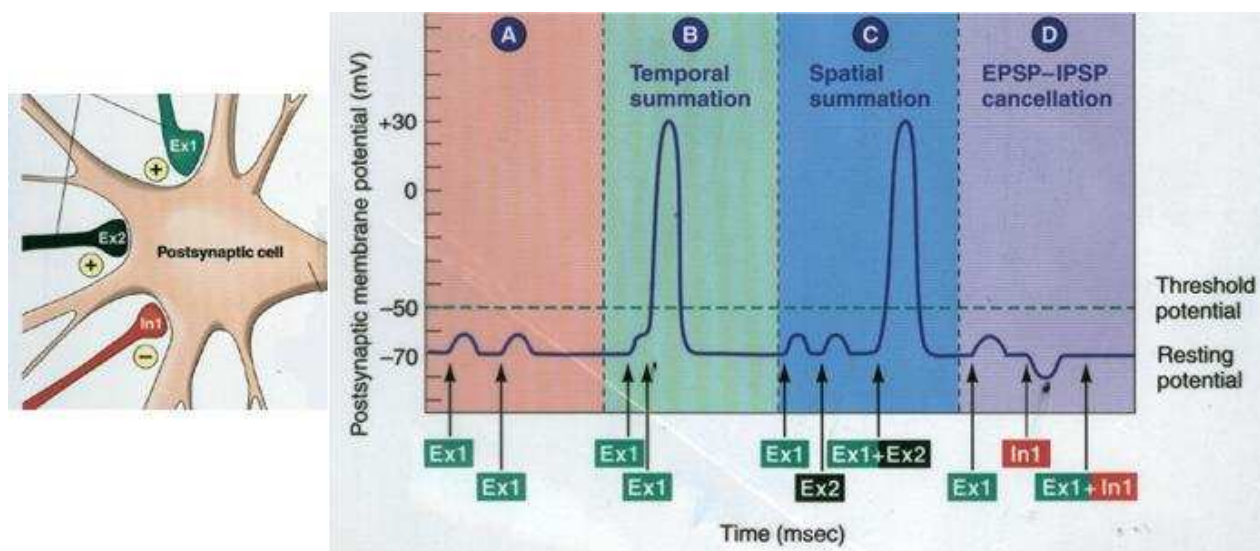


Figure 2.3 Somme spatio-temporelle des PPS et génération d'un PA. (Source : <http://www.colorado.edu/intphys/Class/IPHY3730/image/figure4z.jpg>).

potentiel de repos. C'est l'ensemble constitué par la dépolarisation (partie 2 de la figure 2.2), repolarisation (partie 4 de la figure 2.2) et hyperpolarisation (partie 5 de la figure 2.2) de la membrane qu'on appelle potentiel d'action.

Le phénomène du PA est très rapide (1 à 3 ms) grâce à la présence de canaux ioniques dans la membrane.

L'activation des neurones suit une loi du «tout ou rien», c'est-à-dire que les PA sont toujours les mêmes, c'est leur présence ou fréquence qui permet de quantifier une information.

Le PA est suivi d'une période où toute génération d'un nouveau PA est impossible. Cette période est dite «réfractaire». Les PA sont transmis le long de l'axone rapidement et avec une atténuation minime grâce à la couche de myéline entourant l'axone.

Les mécanismes engendrant les PA et, en particulier, l'activation des canaux ioniques nécessitent de l'énergie. Cette énergie est fournie par l'oxygène et le glucose apportés par le sang. Ainsi, l'activation des neurones nécessite un apport spécifique de sang d'où une vasodilatation. Les variations en concentrations sanguines (sang oxygéné [HbO_2] et sang désoxygéné [Hb]) résultent donc de cette vasodilatation et de la consommation en oxygène des neurones. Les variations en [HbO_2] et [Hb] en réponse à une activation neuronale constituent

la réponse hémodynamique.

2.2 La réponse hémodynamique

Lors d'activations, les neurones ont besoin d'énergie, fournie par l'oxygène et le glucose du sang ; ainsi pour augmenter l'apport sanguin lors des activations, le flux sanguin cérébral (CBF, cerebral blood flow) est augmenté. Tous les mécanismes menant à cette augmentation ne sont pas encore bien connus (Iadecola (2004); Girouard et Iadecola (2006)). Cependant, la physique du système vasculaire irriguant le cerveau est importante et sa description constituera une première partie, alors que la seconde sera consacrée à l'ensemble des vasodilatateurs émis lors d'une activation neuronale. Enfin, la troisième partie décrira plus précisément un modèle communément utilisé pour la réponse hémodynamique.

2.2.1 Structure du système vasculaire cérébral

Le cerveau représente seulement 2 % de la masse corporelle, mais il reçoit 15 % du débit sanguin provenant du coeur et consomme environ 20 % de l'oxygène qui est produit par le système cardiovasculaire.

Pour répondre à une telle demande en oxygène, le cerveau est irrigué par cinq sinus, «grosses artères»situées à la surface du cerveau. Ces artères se divisent en artères plus petites, puis en artérioles qui traversent la surface pour irriguer le volume entier du cerveau ; ces artérioles se divisent enfin en capillaires, lieu des échanges en oxygène et en glucose.

Selon leur taille, les vaisseaux ne sont pas reliés de la même façon aux neurones (cf. figure 2.4). Les artères et artérioles sont entourées de muscles lisses, eux-mêmes innervés par des nerfs périvasculaires, ce qui permet si nécessaire une variation du diamètre des artères. Plus les artérioles pénètrent profondément dans le cerveau, plus elles rétrécissent, et plus l'épaisseur de la couche de muscles lisses diminue, au point de disparaître (cf. figure 2.4). Les cellules endothéliales des capillaires (cf. figure 2.4) jouent un rôle important dans le contrôle du flux cérébral, car elles peuvent libérer de puissants agents vasoactifs induisant un changement de diamètre vasculaire.

2.2.2 Variations du flux sanguin en réponse à une activité neuronale

La réponse hémodynamique semble être une réponse à un manque soudain d'énergie (i.e. glucose et oxygène) pendant l'activité neuronale, cependant, la variation de flux répondant à une activation n'est pas altérée par l'hypoglycémie ou l'hypoxie (Attwell et Iadecola (2002)).

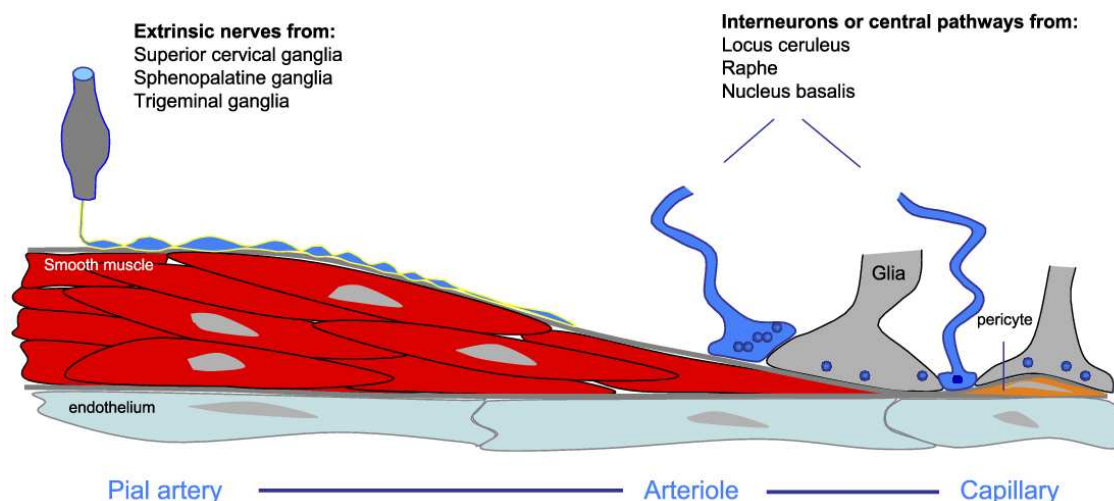


Figure 2.4 Relation entre les cellules des vaisseaux sanguins cérébraux, les neurones et les nerfs périvasculaires. Provenant de Girouard et Iadecola (2006).

En réalité, de nombreux vasodilatateurs interviennent dans la génération de la réponse hémodynamique (cf. tableau 2.1).

Cette multitude d'agents vasoactifs complique considérablement la compréhension de cette réponse, encore mal connue aujourd'hui. En particulier, il semblerait qu'une concentration extracellulaire en ions K^+ dépassant les 8-10 mM cause une dilatation des artérioles tant *in vivo* que *in vitro* (Kuschinsky *et al.* (1972)).

De manière générale, il est avéré que lors d'une activation neuronale, des vasodilatateurs sont libérés provoquant une augmentation du CBF tant dans les capillaires que dans les artérioles. Cette augmentation du CBF correspond à un apport en sang oxygéné, ce qui correspond à une augmentation de la concentration en hémoglobine oxygénée ($[HbO_2]$), et une diminution de celle en hémoglobine désoxygénée ($[Hb]$). Afin de mieux comprendre ces phénomènes, nous avons choisi de prendre en exemple un modèle de réponse hémodynamique : le modèle du ballon (Buxton *et al.* (2004)).

2.3 Un modèle de réponse hémodynamique

Il existe plusieurs types de modèles de réponse hémodynamique (Friston *et al.* (2000); Behzadi *et al.* (2004); Buxton *et al.* (2004); Sotero et Trujillo-Barreto (2008)). Ce modèle a été créé initialement pour expliquer certains résultats de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). L'IRMf donne un signal dépendant de l'oxygénation du sang ou signal BOLD. Le signal BOLD est lié à la concentration en sang désoxygéné ($[Hb]$) et certaines

Tableau 2.1 Facteur impliqués dans la vasodilatation liée à la réponse hémodynamique. Provenant de Girouard et Iadecola (2006).

Agents vasoactifs	Références
<u>Ions vasoactifs</u>	
K ⁺	Kuschinsky <i>et al.</i> (1972)
H ⁺	Kuschinsky <i>et al.</i> (1972)
Ca ²⁺	Heuser (1978)
<u>Facteurs Métaboliques</u>	
Lactate, CO ₂	Roy et Sherrington (1890); Schmidt (1950)
Hypoxie	Schmidt (1950)
Adénosine	Rubio <i>et al.</i> (1975)
<u>Neurotransmetteurs vasoactifs</u>	
Dopamine	Krimer <i>et al.</i> (1998)
GABA	Fergus et Lee (1997)
Acétylcholine	Scremin <i>et al.</i> (1973)
Peptide intestinal vasoactif	Yaksh <i>et al.</i> (1987)
<u>Autres</u>	
NO	Northington <i>et al.</i> (1992)
COX-2 composés (cycloxygénase-2)	Niwa <i>et al.</i> (2000)
P450 composés	Peng <i>et al.</i> (2002)
CO	Montécot <i>et al.</i> (1998)

études montrent que ce signal est très fortement corrélé au signal [Hb] détecté par l'IOD (Huppert *et al.* (2006)).

En réalité, ce modèle est constitué de quatre parties distinctes :

1. une partie retranscrit la non linéarité dans le temps entre le stimulus ($s(t)$, vecteur binaire représentant le paradigme de stimulation) et la réponse neuronale ($N(t)$);
2. le «couplage neurovasculaire» relie l'activité neuronale à la réponse en CBF et en taux métabolique cérébral en oxygène (CMRO₂);
3. le modèle du ballon décrit les dynamiques reliant le volume sanguin cérébral CBV et [Hb] avec le CBF et la consommation en oxygène (CMRO₂);
4. enfin, la dernière partie du modèle fait la relation entre le signal BOLD, le CBV et [Hb].

L'ensemble du modèle est représenté par le schéma de la figure 2.5. La partie 4 du modèle concerne uniquement l'IRMf, mais le reste du modèle concerne l'hémodynamique en général et est donc tout à fait applicable dans notre cas. Ici, nous nous intéresserons tout particulièrement au troisième point, le modèle du ballon proprement dit, afin de mieux comprendre la

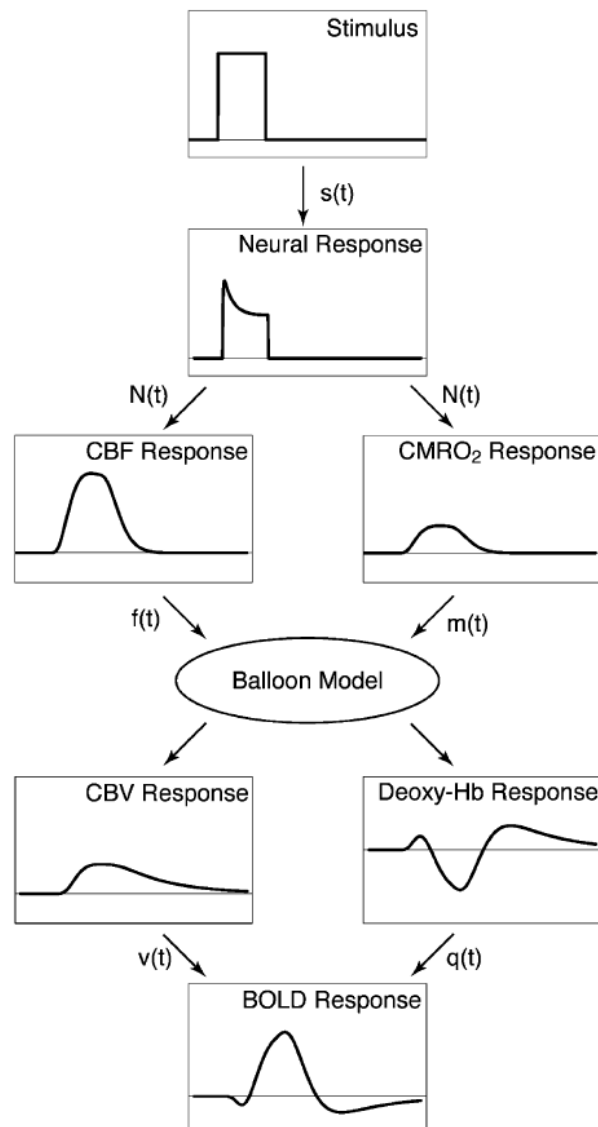


Figure 2.5 Schéma représentant des liens entre les différentes variables du modèle provenant de Buxton *et al.* (2004).

relation entre le flux, la consommation d'oxygène, le volume et la concentration en hémoglobine désoxygénée.

Avant de décrire plus précisément ce modèle, il est nécessaire de préciser que les notations sont en majuscules lorsqu'elles concernent des données physiologiques brutes (par exemple CBF, CMRO₂ ou CBV) ; lorsque ces grandeurs sont normalisées par leur niveau de référence respectif, elles sont alors représentées par des minuscules (f pour CBF, m pour CMRO₂, v pour CBV ou q pour [Hb]). Ainsi au repos, on a $f = m = v = 1$.

Modèle 1 : La réponse neuronale

Pour passer du stimulus $s(t)$ à la réponse neuronale, Buxton et ses collègues ont considéré la réponse neuronale comme un simple système à boucle inhibitrice («inhibitory feedback»). La réponse neuronale est la différence entre une excitation $s(t)$ et une inhibition $I(t)$.

$$N(t) = s(t) - I(t) \quad (2.1)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{\kappa N(t) - I(t)}{\tau_1} \quad (2.2)$$

avec κ le facteur de gain, et τ_1 la constante de temps entre l'inhibition et la réponse neuronale. Avec ce modèle, la réponse neuronale à un stimulus soutenu est un pic décroissant vers un plateau (cf. figure 2.5). La valeur du plateau est déterminée par κ .

Modèle 2 : Le couplage neurovasculaire

La réponse neuronale étant définie, on peut considérer que la réponse du CBF et du CMRO₂ sont une convolution d'une réponse impulsionnelle avec la réponse neuronale. Si on définit h et g comme les réponses impulsionnelles respectives de f (le CBF) et m (le CMRO₂), alors on a :

$$f(t) = 1 + (f_1 - 1)h(t - \delta t_f) \otimes N(t) \quad (2.3)$$

$$m(t) = 1 + (m_1 - 1)g(t - \delta t_m) \otimes N(t) \quad (2.4)$$

Le symbole \otimes représente la convolution. δt_f (respectivement δt_m) est le délai entre le début du stimulus et le début de la réponse en flux, f (respectivement, la réponse en oxygénation, m). Le paramètre f_1 (respectivement m_1) est un facteur d'échelle représentant la valeur du plateau de f (respectivement m) en réponse à une activité neuronale d'amplitude 1.

Une forme plausible pour la réponse impulsionnelle $h(t)$ est une fonction gamma de largeur à mi-hauteur d'environ 4s (Buxton *et al.* (2004)). Avec une telle réponse impulsionnelle, le

flux f et l'oxygénation m sont bien reliés à la stimulation s .

Au niveau local, l'oxygénation du sang veineux dépend directement de la fraction d'oxygène extraite, E . Ainsi la consommation en oxygène, $CMRO_2$, est proportionnelle au CBF, à la fraction d'oxygène extraite E et à la concentration en oxygène au niveau artériel (C_a) :

$$CMRO_2 = E.C_a.CBF \Leftrightarrow m = \frac{E}{E_0}f, \quad (2.5)$$

avec E_0 la fraction d'oxygène extraite au repos. Cette équation est valable strictement au repos. Si l'une des variables varie trop, alors l'équation 2.5 n'est plus valable, cependant pour des faibles changements autour de la valeur au repos, les changements en CBF et en $CMRO_2$ restent proportionnels.

Modèle 3 : Le modèle du ballon

En régime permanent, le CBV et le CBF sont reliés par une loi de puissance :

$$v = f^\alpha \quad (2.6)$$

avec $\alpha = 0,4$ approximativement. Cette relation empirique s'applique à tout le volume sanguin, même si le modèle décrit ici ne prend en compte que le volume sanguin veineux dans les capillaires.

La relation (2.6) est valable au repos ; par contre en régime transitoire, i.e. lorsque le volume varie, cette relation n'est plus respectée.

Dans ce modèle, on considère que le compartiment veineux est un ballon extensible. Ainsi, le flux entrant dans le ballon est le flux sanguin cérébral (précédemment défini comme f), et le flux sortant est une fonction croissante du volume du ballon. Ainsi, si le volume varie, sa variation temporelle sera proportionnelle à la différence entre le flux entrant (f) et le flux sortant (f_{out}).

$$\frac{dv}{dt} = \frac{1}{\tau_{MTT}}[f(t) - f_{out}(v, t)], \quad (2.7)$$

avec τ_{MTT} le temps moyen de transit à travers le ballon.

En prenant en compte la relation (2.6) pour le flux entrant, on peut réécrire l'équation 2.7 afin de modéliser les effets viscoélastiques des vaisseaux. f_{out} est alors une fonction du volume du ballon et de ses variations dans le temps :

$$f_{out}(v) = v^{1/\alpha} - \tau \frac{dv}{dt}. \quad (2.8)$$

Dans cette équation, τ traduit une constante de temps. Quant à la concentration en désoxy-hémoglobine, q , sa variation temporelle est simplement la soustraction des concentrations entrante et sortante :

$$\frac{dq}{dt} = \frac{1}{\tau_{MTT}} \left[f(t) \frac{E(t)}{E_0} - \frac{q(t)}{v(t)} f_{out}(v, t) \right]. \quad (2.9)$$

Les concentrations entrante et sortante sont respectivement le premier et le deuxième terme de l'équation. Il est à noter que ce modèle considère que le système revient à l'équilibre instantanément lors de l'extraction d'oxygène (aucun délai temporel).

Buxton et al. ont réussi à modéliser différents aspects de la réponse hémodynamique observés expérimentalement. Même si ce modèle a été développé au départ pour l'IRMf, nous allons voir dans la partie suivante que les théories sur lesquelles repose l'IOD permettent d'imager directement la concentration en sang désoxygéné (et en sang oxygéné), grandeur que Buxton et al. ont incluse dans leur modèle.

Après avoir décrit le fonctionnement cérébral ainsi qu'un de ses modèles, quelques modalités d'imagerie fonctionnelle particulièrement intéressantes sont succinctement décrites ici.

2.4 Différents systèmes d'imagerie fonctionnelle

La plupart des modalités de neuroimagerie fonctionnent en mode «balistique». Le terme balistique est utilisé pour toute modalité dont l'énergie issue de la source se propage en ligne droite jusqu'à l'objet. Avec ce type d'imagerie, la facilité repose dans le fait qu'il y a une correspondance univoque entre les paramètres mesurés et les coordonnées des volumes imagés. L'exemple le plus simple de ce type de propagation est celui de la vision directe ou de la microscopie, qui permettent de réaliser une image bidimensionnelle d'une surface tridimensionnelle. Plusieurs types d'imagerie (comme l'imagerie à rayons X) utilisent également ce type de propagation d'énergie.

En IOD, différents phénomènes agissent sur la lumière et rendent plus difficiles les reconstructions (Siegel (2004)). Ici, nous allons tout d'abord présenter succinctement deux modalités d'imagerie, les plus intéressantes à coupler à l'IOD, puis une rapide présentation de l'IOD suivra. Pour chacun des types d'imagerie présenté, un paradigme précis est défini avant d'effectuer une acquisition. Le paradigme constitue le déroulement temporel de la tâche effectuée par le participant. On trouve principalement deux types de paradigme : en blocs¹ ou mono-

1. Un paradigme en bloc est constitué de plusieurs événements identiques.

événementiel².

Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM est basée sur l'observation des propriétés magnétiques des tissus ou, plus précisément, la résonance des spins des protons en présence d'un champ magnétique. Les temps de relaxation sont différents selon le type de tissu, on peut donc obtenir une image anatomique détaillée de ces tissus.

La modalité anatomique de l'IRM permet d'obtenir une image anatomique détaillée du cerveau (ou d'autres parties du corps). La résolution de ces images dépend du champ magnétique appliqué³ ainsi que de la durée de l'acquisition (en général une dizaine de minutes).

La modalité fonctionnelle de l'IRM (IRMf) permet d'imager l'hémoglobine désoxygénée. En effet, l'hémoglobine désoxygénée possède des propriétés magnétiques différentes de celles de l'hémoglobine oxygénée. La molécule d'hémoglobine désoxygénée est paramagnétique, ce qui permet, en quelque sorte, de l'utiliser comme agent de contraste endogène. L'évolution temporelle de cette molécule permet de mettre en évidence une activité neuronale. En effet, l'activation d'un groupe de neurones provoque une consommation accrue d'oxygène, ce qui provoque immédiatement une augmentation du flux sanguin. L'IRMf détecte donc un signal dépendant du niveau d'oxygène du sang (signal BOLD), signal relié directement à l'activité des neurones.

L'IRMf n'étant pas à proprement dit le sujet de cette thèse, sa description reste très succincte ici, mais de plus amples renseignements peuvent être trouvés dans de nombreux ouvrages sur le sujet (par exemple Moonen et Bandettini (1999)).

Électroencéphalographie (EEG)

Le principe de l'EEG repose sur la détection directe des signaux électriques issus des neurones. Comme tout courant électrique, les courants neuronaux créent un champ magnétique et un champ électrique perpendiculaires entre eux ; l'EEG permet de détecter ce champ électrique.

Typiquement, un ensemble d'électrodes est mis en contact avec le cuir chevelu (ou directement implanté dans le cerveau pour les animaux) et permet de détecter les signaux électriques

2. Dans un paradigme mono-événementiel, chaque événement est unique et différent des autres. En particulier pour les activités spontanées (comme les pointes qu'on peut enregistrer en épilepsie), le paradigme est obligatoirement mono-événementiel.

3. en pratique, on utilise en clinique des champs magnétiques de 1,5 ou 3 T, mais en recherche, on peut utiliser des champs allant jusqu'à 7 T voire plus pour les recherches sur l'animal

importants (jusqu'à plusieurs dizaines de millivolts). En effet, l'EEG ne permet pas d'enregistrer l'activité d'un seul neurone (sauf si les électrodes sont implantées), le signal étant trop faible pour se distinguer du bruit. En revanche, si un ensemble de neurones dans une même région sont activés de manière synchrone, alors le signal peut être enregistré par EEG. Le fonctionnement de l'EEG sera détaillé de manière plus explicite au chapitre suivant.

Imagerie optique diffuse (IOD)

Pour ce qui est de l'IOD, le principe de base est d'illuminer le tissu avec un ensemble de sources et de mesurer l'absorption dans le tissu à l'aide d'un ensemble de détecteurs. Dans les tissus biologiques, la lumière proche-infrarouge est principalement absorbée par deux chromophores particuliers qui sont l'oxy- et la désoxyhémoglobine (cf. fig. 2.6⁴). En utilisant deux longueurs d'onde, judicieusement choisies, on peut alors déterminer simultanément les concentrations $[Hb]$ et $[HbO_2]$.

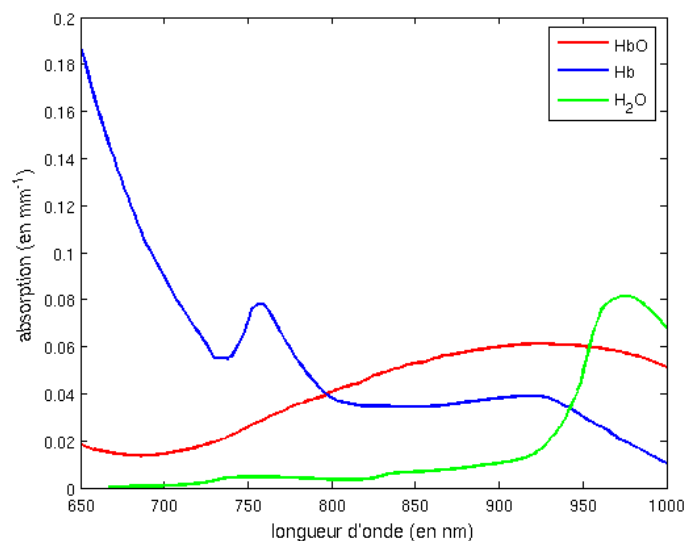


Figure 2.6 Coefficient d'extinction des principaux chromophores dans les tissus. En-dehors de cette fenêtre les valeurs des coefficients remontent extrêmement rapidement.

Il est à noter que le spectre proche infra-rouge est utilisé car en-dehors de la fenêtre de longueur d'onde 600-1000 nm (appelée fenêtre thérapeutique), on observe que l'absorption

4. Les données originales pour l'hémoglobine ont été compilées par Scott Prahl (prahl@ece.ogi.edu) en utilisant les données de W. B. Gratzer (Med. Res. Council Labs, Holly Hill, London) et N. Kollias (Wellman Laboratories, Harvard Medical School, Boston). Les données pour l'eau ont été publiées (Hale et Querry (1973)) et sont disponibles : <http://omlc.ogi.edu/spectra/water/abs/index.html>.

des chromophores présents dans les tissus biologiques augmente fortement. Au-dessus de $1\ \mu\text{m}$, l'absorption de l'eau est trop forte pour permettre une propagation de la lumière ; et en dessous de $600\ \text{nm}$, c'est l'absorption par l'hémoglobine qui empêche la propagation.

Résolution spatio-temporelle

Les résolutions temporelle et spatiale diffèrent selon le type d'imagerie utilisé. Le schéma de la figure 2.7 représente les résolutions temporelle et spatiale de l'IRM, de l'EEG et de l'IOD.

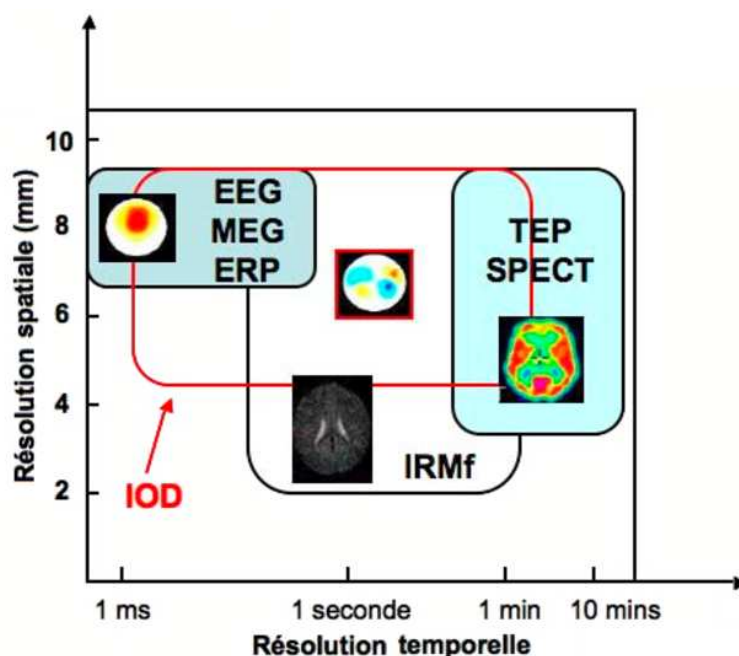


Figure 2.7 Comparaison des résolutions temporelles et spatiales pour différents types d'imagerie cérébrale (Strangman *et al.* (2002)). L'ERP (pour «event-related potential») est une forme d'analyse des données d'EEG (cf. chapitre 4) permettant d'obtenir le potentiel lié à un événement donné et la SPECT (signifiant «Single Photon Emission Computed Tomography») est une forme particulière de TEP appelée tomographie à émission monophotonique.

La figure 2.7 montre que l'IOD possède une résolution spatiale moins élevée que l'IRMf, mais une résolution spatiale nettement supérieure.

Le chapitre suivant détaille les avantages et les inconvénients de l'IOD ainsi que son fonctionnement théorique et pratique.

CHAPITRE 3

L'imagerie optique diffuse

Pour comprendre les résultats et les problèmes rencontrés lors des expériences exposées par la suite, il est nécessaire d'expliquer les principales caractéristiques et les lois physiques sur lesquelles repose la modalité d'imagerie fonctionnelle qu'est l'imagerie optique diffuse. D'autres modalités d'imagerie fonctionnelle ont été présentées dans le chapitre précédent, ici le fonctionnement de l'IOD est détaillé avec ses avantages ainsi que ses inconvénients par rapport à ces autres modalités. Les bases théoriques de l'optique diffuse seront présentées ainsi que les caractéristiques expérimentales de ce système, et enfin les différents types d'analyse de données pouvant être utilisés.

3.1 Un système d'imagerie fonctionnelle particulier

L'imagerie optique diffuse (IOD) est un système d'imagerie purement fonctionnel. En effet cette modalité ne permet pas d'obtenir des images anatomiques, mais seulement une carte des activations neuronales, ou plus précisément une carte des différences de concentrations de sang (oxygéné et desoxygéné), qui reflètent l'activité des neurones.

L'IOD est basée sur les différences d'absorption entre les deux longueurs d'onde injectées par une même source. Nous verrons que l'utilisation de deux longueurs d'onde permet d'obtenir deux équations dont les deux inconnues sont $[Hb]$ et $[HbO_2]$. Ainsi, la résolution de ces deux équations à chaque échantillon temporel permet d'obtenir les variations temporelles de $[Hb]$ et $[HbO_2]$. Les activations neuronales provoquant un décours temporel particulier en $[Hb]$ et $[HbO_2]$, on peut donc déterminer s'il y a eu ou non une activation neuronale à partir de $[Hb]$ et $[HbO_2]$.

3.1.1 Avantages et inconvénients de l'IOD

Pour les modalités balistiques, la propagation rectiligne de la lumière nécessite l'utilisation de photons de grande énergie. En effet, pour éviter une trop forte diffusion des particules des tissus, on diminue la longueur d'onde de la lumière utilisée, donc on augmente l'énergie des photons. Or plus les photons ont une énergie importante, plus ils sont dangereux. L'avantage de l'IOD est l'utilisation de lumière proche infrarouge, donc de photons de faible énergie, ainsi la répétition d'expériences ne constitue en aucun cas quelque chose de dangereux, alors qu'il est fortement déconseillé d'effectuer des radiographies à rayons X ou des images TEP à

répétition avec certains radioisotopes.

La plupart des systèmes d'imagerie balistique fournissent des images anatomiques de grande précision spatiale. Ceux qui fournissent également des images fonctionnelles (IRMf et TEP) ne donnent qu'une faible précision temporelle. L'IRMf peut produire une précision temporelle jusqu'à des fréquences approchant difficilement les 10 coupes par seconde, mais pour imager un cerveau entier, il faut plusieurs coupes. L'IOD permet d'acquérir sans problème supplémentaire des signaux à 100 Hz. Avec une telle précision temporelle, la résolution spatiale de l'IOD n'est pas aussi bonne qu'en IRMf (quelques millimètres), mais selon les géométries utilisées, la résolution spatiale peut aller de 5 mm jusqu'à 1-2 cm. C'est pourquoi il peut être intéressant de coupler l'excellente résolution temporelle de l'IOD à d'autres modalités dont la résolution spatiale est supérieure.

Lors d'une acquisition d'IRMf, le patient est dans un espace restreint (à l'intérieur d'un aimant) ce qui l'oblige à bouger le moins possible. Il est donc impossible d'utiliser ce type d'imagerie sur des animaux sans les anesthésier. Or selon les études effectuées, l'anesthésie peut influencer les résultats obtenus. L'IOD, quant à elle, permet quelques mouvements. Si les sources et les détecteurs sont correctement fixés, des mouvements sont possibles. Bien sûr, si l'étude effectuée concerne les activations lors de mouvements précis, il est néanmoins nécessaire que le patient soit immobile, car on ne pourrait pas différencier les activations correspondant à chaque mouvement.

Le principal problème de l'IOD est que l'imagerie de l'activité neuronale est indirecte. En réalité, on image les concentrations de sang oxygéné et désoxygéné, et on en déduit une activité ou non des neurones dans l'aire cérébrale imagée.

D'autre part, du fait de la forte absorption de la lumière dans les tissus biologiques, la lumière ne peut se propager sur des trop longues distances, on ne peut donc imager que quelques millimètres de la surface du cortex. Il est strictement impossible d'imager les parties internes du cerveau.

Dans la section suivante, nous allons voir les théories optiques sur lesquelles se base l'imagerie optique diffuse.

3.2 La théorie optique de l'IOD : l'optique diffuse

Les tissus biologiques sont fortement diffusants aux longueurs d'onde utilisées en IOD. Dans cette partie, nous allons voir tout d'abord comment faire un lien entre les coefficients d'absorption et les concentrations en hémoglobine, puis nous présenterons les théories de l'optique diffuse, sur lesquelles l'IOD se base.

3.2.1 Relation entre absorption et concentrations des chromophores

D'après la loi de Beer-Lambert, dans un milieu absorbant, l'intensité de la lumière est atténuée suivant une loi exponentielle :

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu_a \cdot L}, \quad (3.1)$$

où I_0 est l'intensité incidente et I est l'intensité sortante. L est la longueur du chemin optique. Le coefficient d'absorption, ou absorbance, μ_a , dépend du milieu traversé ainsi que de la longueur d'onde λ . La loi de Beer-Lambert n'est valable que si le milieu n'est pas ou faiblement diffusant.

Dans un milieu fortement diffusant, la loi de Beer-Lambert modifiée (LBLM) est une description empirique simple de l'absorption optique. En définissant la densité optique (OD) comme le logarithme du rapport des intensités sortante et incidente, la LBLM est décrite par l'équation suivante :

$$\text{OD} = -\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = \mu_a \cdot L \cdot B + G, \quad (3.2)$$

où B est le facteur différentiel de chemin optique. En effet, l'équation (3.2) nécessite un facteur de correction B reflétant le fait que, le milieu étant fortement diffusant, il n'y a pas qu'un seul chemin optique possible entre la source et le détecteur. Enfin, G est un facteur dépendant de la géométrie de mesure.

Le coefficient d'absorption μ_a dans un milieu composé de plusieurs espèces absorbantes est défini :

$$\mu_a = \sum_i \varepsilon_i \cdot C_i, \quad (3.3)$$

avec ε_i le coefficient d'extinction pour le chromophore i (soit la variable traduisant la quantité de lumière que chaque molécule d'un chromophore peut absorber) et C_i est la concentration de ce chromophore dans le milieu.

En ne considérant que des variations temporelles lentes des concentrations ΔC_i des chromo-

phores, on peut réécrire l'équation (3.2) :

$$\Delta OD = -\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = \sum_i \varepsilon_i \cdot \Delta C_i \cdot L \cdot B. \quad (3.4)$$

Ici, ΔOD est la variation de densité optique. On peut alors remarquer que le terme G a disparu, la géométrie ne dépendant pas du temps. On peut directement relier la densité optique à l'absorption par le facteur LB .

Dans les tissus biologiques, les longueurs d'onde de proche infrarouge ne sont absorbées que par l'oxy- et la désoxy-hémoglobine. La somme sur i ne possède donc que deux termes, l'un correspondant à HbO_2 et l'autre à Hb . Il est évident que l'équation (3.3) ne permet pas à elle seule de déterminer les deux concentrations $[HbO_2]$ et $[Hb]$. Heureusement, plusieurs coefficients de cette équation (ε et $\Delta\mu_a$) dépendent de la longueur d'onde utilisée. En IOD, on enregistre donc deux intensités à deux longueurs d'onde différentes, afin d'obtenir un système de deux équations 3.3 à deux inconnues C_{HbO_2} et C_{Hb} . Avec deux longueurs d'ondes λ_1 et λ_2 , le système d'équations est le suivant :

$$\begin{cases} \Delta\mu_a(\lambda_1) = \varepsilon_{Hb}(\lambda_1)\Delta C_{Hb} + \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1)\Delta C_{HbO_2} \\ \Delta\mu_a(\lambda_2) = \varepsilon_{Hb}(\lambda_2)\Delta C_{Hb} + \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2)\Delta C_{HbO_2} \end{cases} \quad (3.5)$$

Ce système peut être facilement inversé et devient alors :

$$\begin{cases} \Delta C_{Hb} = \det^{-1} \left(\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1)\Delta\mu_a(\lambda_2) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2)\Delta\mu_a(\lambda_1) \right) \\ \Delta C_{HbO_2} = \det^{-1} \left(\varepsilon_{Hb}(\lambda_2)\Delta\mu_a(\lambda_1) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_1)\Delta\mu_a(\lambda_2) \right), \end{cases} \quad (3.6)$$

où \det est le déterminant de la matrice des coefficients d'extinction :

$$\det = \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) \cdot \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) \cdot \varepsilon_{Hb}(\lambda_1).$$

Désormais, grâce au système (3.6), les deux concentrations de chromophores peuvent être déterminées. Ce système est écrit en ne considérant que deux chromophores, or il en existe plusieurs autres dans les tissus biologiques (Siegel (2004)), mais l'absorption due à ces derniers est négligeable devant celle due à HbO_2 et Hb . On peut éventuellement aussi être intéressé par la concentration de l'eau ; il est alors nécessaire d'ajouter une troisième longueur d'onde, afin d'obtenir un système de trois équations à trois inconnues.

Ainsi, en utilisant deux longueurs d'onde différentes, on peut retrouver simultanément les concentrations $[Hb]$ et $[HbO_2]$.

Cependant, la détermination des coefficients d'absorption à partir des mesures d'intensité

lumineuse demande de s'attarder sur le type de propagation lumineuse qui se produit dans les tissus biologiques.

3.2.2 Bases d'optique diffuse : différentes formes de diffusion

Dans cette section nous allons voir les différents types de diffusion optique pour comprendre comment la lumière se propage lors de diffusion.

En optique, différents phénomènes peuvent influencer la propagation de la lumière (cf. fig. 3.1).

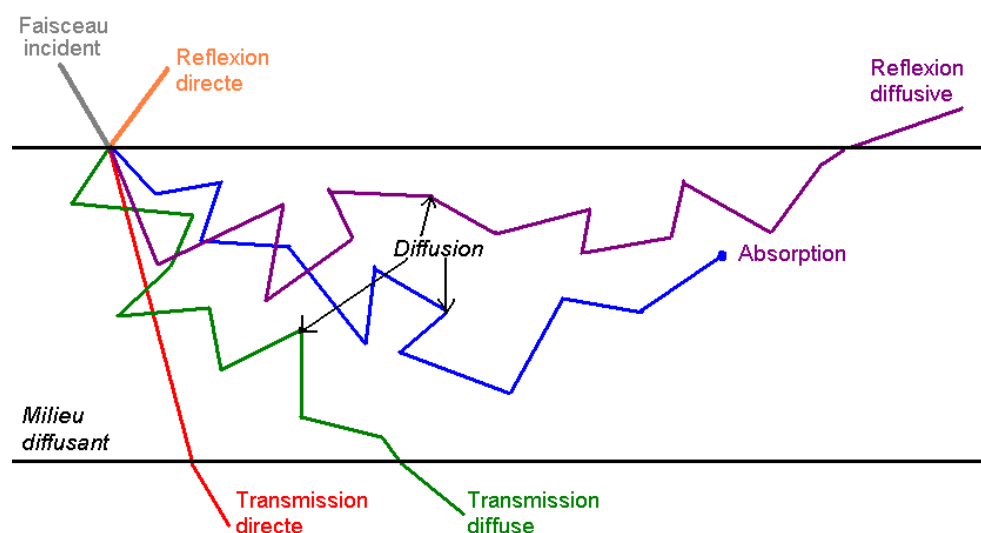


Figure 3.1 Différentes formes de propagation de la lumière. Dans les tissus biologiques, la lumière est fortement diffusée et partiellement absorbée.

La diffusion est un des phénomènes optiques les plus complexes à comprendre et à quantifier. En réalité, il existe différentes formes de diffusion, et nous ne ferons ici qu'un survol des différentes théories, car de nombreux ouvrages ont déjà traité le sujet de manière approfondie (par exemple Meyzonnette et Lépine (2001)). Les principales différences se font sur le rapport entre la taille de la particule diffusante et la longueur d'onde λ . Si la taille de la particule diffusante est inférieure au dixième de la longueur d'onde de la lumière considérée, alors la théorie de Rayleigh s'applique, et l'intensité observée dans un angle θ par rapport à la direction incidente est alors proportionnelle à $(1 + \cos^2(\theta)) \cdot (R^6) / (\lambda^4)$, où R est le rayon de la particule.

Sinon, si le rayon de la particule est supérieur au dixième de la longueur d'onde, alors la théorie de Mie est plus adaptée. On définit alors un paramètre de Mie comme $\eta = 2\pi R / \lambda$. L'intensité diffusée dans une direction donnée dépend alors fortement de η et de l'indice de

réfraction de la particule.

La figure 3.2 permet de comparer les diffusions isotropes de Rayleigh et de Mie.

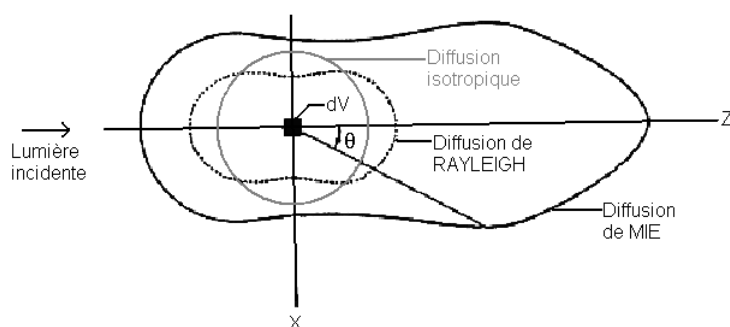


Figure 3.2 Représentation des fonctions spatiales de diffusion pour les diffusions isotrope, de Rayleigh et de Mie. dV est le volume diffusant et θ est l'angle de diffusion. Dans les cas des diffusion de Rayleigh et de Mie, on peut constater que la probabilité que le photon soit rétro-diffusé (i.e. $\theta = 180^\circ$) est plus grande que la probabilité que celui-ci soit diffusé dans une direction avec $\theta = 90^\circ$. Source : <http://www.ifremer.fr/cersat/fr/research/sensors/images/cours-image-176.gif>.

Une troisième théorie, variante de la théorie de Rayleigh, est celle de Rayleigh-Gans-Debye (RGD). La théorie de RGD peut s'adapter aux limites de la théorie de Rayleigh (soit quand la particule a une taille d'environ le dixième de la longueur d'onde).

L'ensemble de ces théories concerne des diffusions dites élastiques, car les photons conservent leur énergie lors de la diffusion. Il existe encore d'autres types de diffusion dits diffusion inélastique (comme la diffusion Compton). Dans ce cas, des phénomènes non linéaires viennent se greffer aux phénomènes de diffusion et engendrent une perte de l'énergie des photons (i.e. une augmentation de la longueur d'onde).

En IOD, la lumière possède une longueur d'onde de l'ordre de 700 à 800 nm. Or la taille des molécules d'hémoglobine est d'environ 7 nm, soit environ 100 fois inférieure aux longueurs d'onde utilisées. Le modèle de diffusion qui s'applique pour l'imagerie optique est donc le modèle de Rayleigh. Cependant, les multiples diffusions que rencontre la lumière dans les tissus impliquent le développement d'une théorie plus adaptée aux milieux fortement diffusants.

3.2.3 Modèle de propagation dans des milieux fortement diffusants

Cette section décrit les théories optiques permettant de calculer les coefficients d'absorption à partir des mesures d'intensité lumineuse.

Dans le cas de l'IOD, la lumière rencontre de nombreuses particules diffusantes et ne suit pas un chemin rectiligne entre la source et le détecteur. Ces diffusions multiples font qu'on ne peut se baser sur les lois de l'optique géométrique (propagation balistique), ni sur les équations de Maxwell (ondes électromagnétiques). Il est alors préférable de se baser sur l'équation de transport radiatif des photons, qui considère la lumière comme un ensemble de particules, les photons, se propageant dans un milieu possédant des caractéristiques de diffusion et d'absorption homogènes, et contenant des inhomogénéités de taille finie :

$$\begin{aligned} \frac{1}{\nu} \frac{\partial L(r, \Omega, t)}{\partial t} + \nabla L(r, \Omega, t) \Omega + (\mu_a + \mu_s) L(r, \Omega, t) \\ = \mu_s \int_{4\pi} f(\Omega, \Omega') L(r, \Omega', t) d\Omega' + S(r, \Omega, t) \end{aligned} \quad (3.7)$$

Dans l'équation de transport radiatif (3.7), $L(r, \Omega, t)$ est la radiance (puissance par unité de surface et par unité d'angle solide) à la position r dans la direction Ω au temps t . μ_a et μ_s sont respectivement les coefficients d'absorption et de diffusion du milieu. $f(\Omega, \Omega')$ est la fonction de phase de diffusion représentant la probabilité de diffusion dans une direction Ω' à partir d'une direction Ω . Enfin, ν est la vitesse de propagation dans le milieu et $S(r, \Omega, t)$ représente la source de photons (distribution spatiale et angulaire en $\text{W m}^{-3} \text{sr}^{-1}$).

Cette équation traduit la conservation de la radiance. En considérant une particule diffusante autour de la position r dans une direction Ω au temps t , les deux termes de droite correspondent aux photons entrant dans la particule : somme des photons provenant directement de la source $S(r, \Omega, t)$, et de l'ensemble des photons diffusés par les autres particules $\mu_s \int_{4\pi} f(\Omega, \Omega') L(r, \Omega', t) d\Omega'$; les termes de gauche correspondent à l'ensemble des photons après l'interaction avec la particule : le premier terme, dérivée temporelle de la radiance, correspond à la différence de photons entrant et sortant de la particule, le second terme correspond au flux de photons dans la direction Ω , et le troisième terme représente les photons diffusés et absorbés par la particule.

Pour résoudre l'équation de transport radiatif, on effectue quelques approximations : on considère une source isotrope et un flux constant dans le temps. Plusieurs auteurs (Ishimaru (1997); Haskell *et al.* (1994); Boas (1996)) ont décrit plus clairement comment passer de l'équation de transport radiatif à l'équation d'onde dans le cas d'un milieu fortement diffu-

sant.

Dans ce cas, pour décrire la propagation des photons dans un milieu tel que les tissus biologiques (i.e. où la probabilité de diffusion pour un photon est nettement supérieure à celle d'absorption $\mu_a \ll \mu_s$), l'équation d'onde correspondante est appelée équation de diffusion des photons :

$$-\nabla D \nabla \Phi(r, t) + \nu \mu_a \Phi(r, t) + \frac{\partial \Phi(r, t)}{\partial t} = \nu S(r, t), \quad (3.8)$$

où ∇ est l'opérateur Laplacien. $\Phi(r, t)$ est la fluence des photons. Dans l'équation (3.8) D contient le coefficient de diffusion $D = \frac{\nu}{3(\mu'_s + \mu_a)}$ (avec μ'_s le coefficient de diffusion réduit), enfin μ_a est le coefficient d'absorption.

Le premier terme de la partie de gauche de (3.8) traduit donc directement les phénomènes de diffusion, et le second ceux d'absorption. Il est à noter que si D est constant dans le milieu, le premier terme peut alors s'écrire $-D \cdot \nabla^2 \Phi(r, t)$.

Lorsqu'on connaît D et μ_a , alors cette équation permet de déterminer Φ étant donné S ; c'est ce qu'on appelle le problème direct.

L'IOD est basée sur la résolution du problème inverse. En effet, les mesures faites reviennent à déterminer Φ en certains points de l'espace (les détecteurs), et cette équation à l'aide de quelques approximations permet de déterminer μ_a et D .

Approximation de l'équation d'onde et résolution du problème inverse.

L'équation de diffusion peut être linéarisée à l'aide des approximations de Rytov ou de Born. Ces deux approximations sont utilisées de manière classique sur la plupart des équations d'onde. Nous ne chercherons pas à comparer ces deux approximations, ceci ayant déjà été fait (Woodward (1989)). Pour résumer, ces approximations au premier ordre correspondent à :

$$\begin{aligned} \Phi(r, t) &= \Phi_0 + \Phi_{pert} \quad \text{pour Born,} \\ \Phi(r, t) &= \Phi_0 \exp(\Phi_{pert}) \quad \text{pour Rytov.} \end{aligned}$$

Ces deux approches décomposent la fluence en deux parties, l'une Φ_0 dépendant uniquement des propriétés du milieu de fond, μ_{ao} et μ'_{so} présumés constants, et l'autre Φ_{pert} relatif aux variations dues à une perturbation, $\delta\mu_a$ et $\delta\mu'_s$.

Avec ces approximations, la résolution du problème direct dans un milieu tel que les tissus biologiques donne une fluence de photons sous la forme d'une combinaison de fonctions de Green :

$$G(r, r_0) = \frac{\exp(-(\mu_a/D)^{1/2}|r - r_0|)}{|r - r_0|}, \quad (3.9)$$

dépendant du milieu (μ_a et D) et des positions des sources (r_0) et des détecteurs (r) (Arridge (1999)).

Ces approximations permettent d'arriver à des équations linéaires simples (pour plus d'information voir Boas *et al.* (2001b)) et permettent alors de calculer le chemin optique suivi par la lumière.

Chemin optique suivi : Modèle de propagation en forme de banane.

En réalité, en optique diffuse, on ne parle pas de chemin optique suivi par la lumière, on considère seulement la probabilité que la lumière suive un chemin donné.

En effet, la diffusion étant un phénomène aléatoire, on ne peut pas prédire dans quelle direction partira un photon diffusé, mais on peut déterminer la probabilité qu'un photon a d'être diffusé dans une direction donnée. En considérant la propagation des ondes lumineuses dans un milieu diffusant, et en considérant une source à une position donnée et un détecteur à une autre position donnée, alors la résolution du problème direct détermine l'ensemble des chemins que les photons peuvent emprunter pour aller de la source au détecteur, et montre que cet ensemble possède une forme de banane («banana shape» en anglais, cf. fig. 3.3).

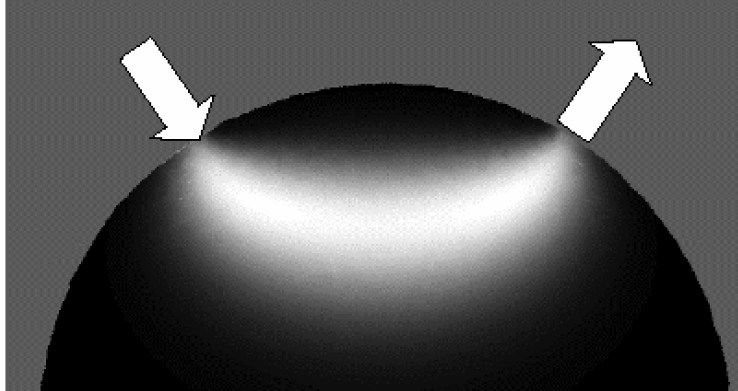


Figure 3.3 Propagation de la lumière dans un milieu diffusif suivant une forme de «banane».

Ce type de figure est calculé grâce à la résolution du problème direct.

3.3 L'enregistrement et l'analyse des données

Le principe de l'IOD repose sur l'acquisition simultanée de deux signaux optiques de longueurs d'onde différente. Nous allons voir que l'acquisition de ces données peut se faire de différentes façons, et que l'analyse des données peut également prendre plusieurs formes.

3.3.1 Différents types de systèmes

L'instrumentation de l'IOD peut prendre différentes formes. La forme la plus simple étant basée sur l'illumination continue de l'objet, celle-ci est généralement appelée «continuous wave»(CW) ou «onde continue» par opposition à l'instrumentation RF (radio-fréquence) ou l'instrumentation pulsée. Présentées dans cet ordre, ces différentes instrumentations apportent chacune une mesure supplémentaire ou une plus grande précision de mesure, mais aussi une augmentation significative des coûts.

L'illumination continue (CW)

Le principe de cette instrumentation repose sur l'illumination continue des aires à imager. En réalité, un détecteur peut recevoir la lumière de plusieurs sources, donc pour pouvoir différencier les sources, elles sont modulées en basse fréquence. Par exemple, pour notre modèle d'instrumentation (Teichen CW5), le système comporte 24 sources avec trois longueurs d'onde différentes (690, 830 et 980 nm), et chaque source possède une fréquence de modulation propre (de quelques kilohertz, avec 0,2 kHz entre les fréquences de modulation de chaque source). Ainsi, lors de la démodulation, l'évaluation de la fréquence de modulation permet de savoir de quelle source il s'agit. En continu, on mesure seulement l'atténuation du signal optique, soit le rapport d'amplitudes entre la lumière mesurée en sortie et la lumière incidente. L'équation de diffusion des photons (3.8) montre que μ_a et μ'_s sont liés et affectent tous les deux l'atténuation optique. On ne peut donc pas déterminer les deux coefficients avec une seule mesure. On choisit alors de déterminer l'un des deux coefficients et on considère l'autre comme connu (cf. fig. 3.4).

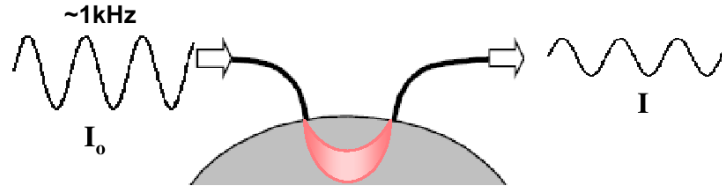


Figure 3.4 Propagation de la lumière avec l'instrumentation CW. L'absorption et la diffusion agissant de la même manière en diminuant l'amplitude détectée, l'atténuation optique permet de déterminer μ_a si on considère un μ'_s connu. (Schéma tiré de Siegel (2004))

L'instrumentation utilisée lors des acquisitions décrites dans le chapitre 5 était un système CW5 de Teichen (Continuous Wave 32 canaux). La figure 3.5 montre une photographie de ce système.

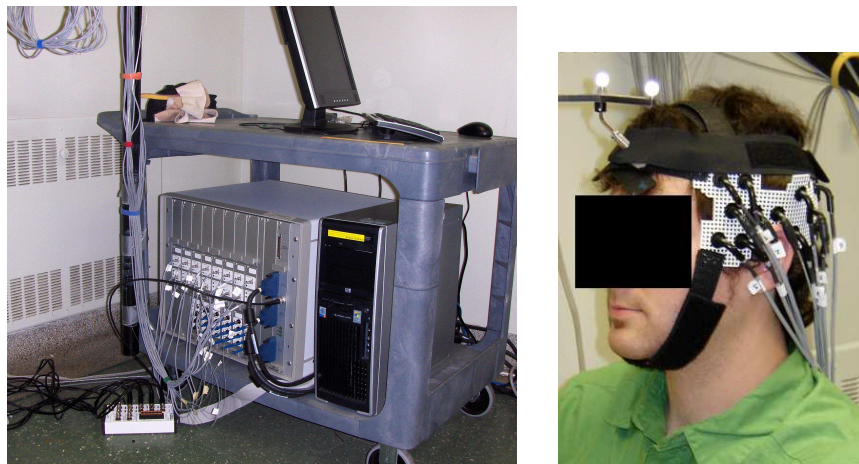


Figure 3.5 A gauche : le système Techen CW5 32 canaux, avec l'appareil servant à l'émission et à la détection des différentes longueurs d'onde, ainsi que l'ordinateur enregistrant les données acquises. A droite : un participant avec un ensemble de fibres disposé sur le crâne.

L'instrumentation radio-fréquence (RF)

Ce type d'instrumentation repose sur modulation RF du signal optique. Les fréquences de modulation sont donc nettement supérieures à celles utilisées en CW (plusieurs centaines de mégahertz). Avec de telles fréquences de modulation, les mêmes informations qu'en CW sur l'atténuation optique sont retrouvées ; de plus, le déphasage entre les ondes incidentes et sortantes permet d'estimer le temps de transit moyen des photons. Avec ce type d'instrumentation, on peut donc en plus du calcul de μ_a grâce à la mesure de l'atténuation optique, estimer la valeur moyenne de μ'_s grâce au temps de transit moyen (cf. fig. 3.6).

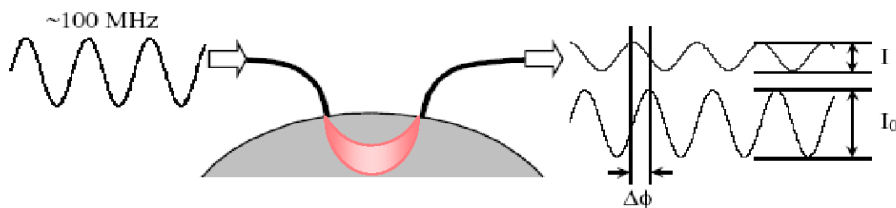


Figure 3.6 Propagation de la lumière avec l'instrumentation RF. Ici, le temps de propagation de la lumière dans le tissu est directement relié à la diffusion, donc en mesurant le déphasage entre l'intensité détectée et celle émise par la source, on peut retrouver la valeur moyenne de μ'_s et calculer μ_a avec l'atténuation optique du signal. (Schéma tiré de Siegel (2004))

L'instrumentation pulsée

Avec ce type d'instrumentation, la lumière incidente est une impulsion sub-nanoseconde. La

représentation temporelle de l'impulsion incident est une gaussienne étroite ; à la détection, la forme temporelle de l'impulsion de sortie permet de déterminer la fonction de diffusion de flux des photons (ou TPSF pour «temporal point-spread function»). Cette fonction permet d'estimer beaucoup plus précisément (par rapport à l'instrumentation RF) les valeurs de μ_a et μ'_s pour chaque paire source/détecteur en fonction de la longueur d'onde et du temps (cf. fig. 3.7).

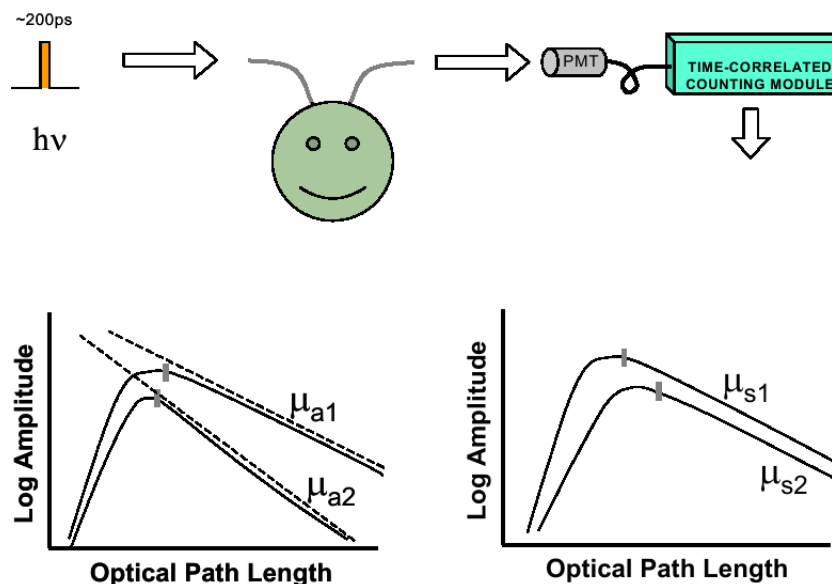


Figure 3.7 Propagation de la lumière avec l'instrumentation pulsée. Une impulsion sub-nanoseconde est envoyée dans le tissu et est simultanément absorbée et diffusée. La courbe de gauche représente l'amplitude lumineuse en fonction du chemin optique parcouru pour deux absorptions différentes. Une augmentation de l'absorption, $\mu_{a1} < \mu_{a2}$, provoque une pente plus raide dans la partie décroissante de la TPSF ; de plus, le chemin optique moyen diminue, car si l'absorption augmente, les photons ne peuvent plus parcourir de longs trajets, ce qui implique que les trajectoires en forme de banane s'applatissent. La courbe de droite représente l'amplitude lumineuse en fonction du chemin optique parcouru pour deux coefficients de diffusion différents. Si la diffusion augmente, $\mu'_{s1} < \mu'_{s2}$, alors le chemin optique moyen augmente, et la totalité de la courbe diminue, car les photons passent plus de temps dans le tissu donc sont plus longtemps sujets à l'absorption. (Schéma tiré de Siegel (2004))

L'instrumentation pulsée est la plus performante et permet en particulier de mesurer plus précisément le coefficient de diffusion des tissus, mais c'est aussi la plus complexe et la plus coûteuse des différents types d'instrumentation.

Dans la partie qui suit, nous allons aborder certaines des difficultés rencontrées lors de mesures expérimentales.

3.3.2 Difficultés expérimentales

Lors d'une nouvelle expérience, il est indispensable de penser à la géométrie à utiliser ou, plus clairement, à la façon dont les sources et les détecteurs vont être disposés. Il existe des logiciels de simulation, cependant pour avoir une idée précise des géométries à utiliser, il faudrait pouvoir simuler une tête humaine, en terme d'absorption et de diffusion. Plusieurs sources se contredisent sur les coefficients d'absorption et de diffusion des tissus biologiques (Okada *et al.* (1997); Cheong *et al.* (1990)). On peut supposer que ces coefficients varient d'un individu à un autre, ce qui rendrait les simulations inutiles. Cependant, en gardant des distances entre les sources et les détecteurs constantes, on sait que les photons descendent approximativement toujours à la même profondeur dans le cortex, donc en disposant les sources et les détecteurs sur la totalité de la zone à imager, on sait quel volume on image.

Pour préciser la zone imagée, on peut également utiliser la neuronavigation, c'est-à-dire utiliser l'IRM anatomique (IRMa) du participant afin de situer précisément les sources et les détecteurs sur l'IRMa (cf. figure 3.8).

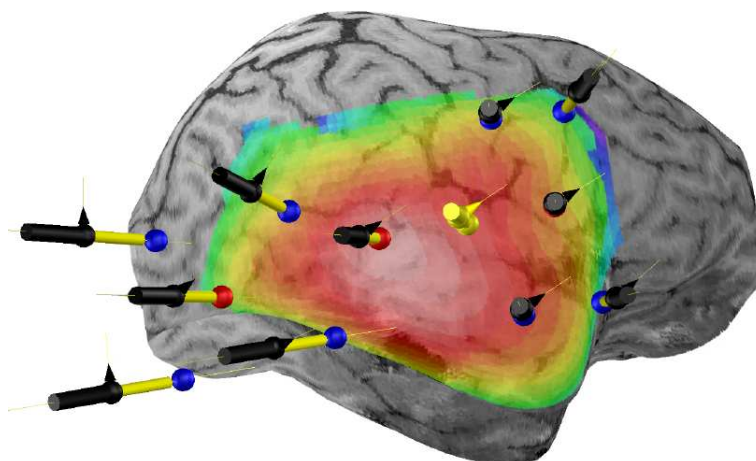


Figure 3.8 Exemple de neuronavigation : les sources sont représentées par les points rouges et les détecteurs par les points bleus. La sensibilité de cette géométrie est représentée en couleur sur la reconstruction 3D de l'IRMa : les zones en rouges sont les régions où la géométrie utilisée est la plus sensible.

Cette technique, encore en cours de développement, permet également de reproduire sur les images IRMa la sensibilité de la géométrie utilisée. Ainsi, on sait avec précision quelle aire

du cortex est imagée.

En pratique, la disposition des sources et des détecteurs semble assez simple, mais si le participant a des cheveux foncés et qu'une mèche vient se placer entre la fibre et le cuir chevelu, alors la lumière passera beaucoup moins bien entre la fibre et le cuir chevelu. De manière générale, plus les cheveux sont fins, moins ils sont gênants, cependant, cela n'influence pas vraiment la qualité de la mesure, mais le temps d'installation du casque peut alors être significativement augmenté. Le sujet idéal pour l'installation d'un casque optique possède donc des cheveux clairs et fins ; c'est pourquoi les études sur les personnes âgées ou les jeunes enfants posent moins de problèmes expérimentaux.

Lors de l'acquisition, le système d'IOD permet au sujet quelques mouvements. En effet, les fibres sont suffisamment solidement fixées pour garder le contact avec le cuir chevelu même lors de mouvements. Evidemment, si l'étude menée concerne l'activité motrice, alors les mouvements autres que ceux demandés par le paradigme sont à proscrire : il serait alors impossible de dissocier les activités dues aux différents mouvements.

3.3.3 Analyse des données

Dans cette partie, nous allons définir les variables importantes pour l'analyse des signaux, puis voir de quelle manière les données peuvent être analysées.

Le prétraitement des données permet de transformer les variations d'intensité lumineuse directement acquises en variations de concentrations, $[HbO_2]$ et $[Hb]$. Ces variations nous informent sur l'activité neuronale dans la région correspondante. En effet, lorsque des neurones sont activés dans une région donnée, ceux-ci consomment de l'oxygène. Cette consommation a pour effet immédiat d'augmenter le flux sanguin par dilatation des vaisseaux. Cet apport supplémentaire de sang oxygéné fait augmenter la concentration relative de $[HbO_2]$ et en même temps diminuer celle de $[Hb]$. On considère donc que la région observée est activée lorsqu'on enregistre une réponse hémodynamique, correspondant à une augmentation de $[HbO_2]$ et une diminution de $[Hb]$.

Généralement, on considère que la réponse hémodynamique dite canonique, h , est la réponse hémodynamique à une activité neuronale infiniment courte temporellement. La figure 3.9 montre cette réponse canonique pour $[HbO_2]$.

Cette réponse hémodynamique canonique est celle de l'hémoglobine oxygénée. Pour l'hémoglobine désoxygénée, la réponse possède la même forme, mais est négative.

De manière générale, pour représenter simplement un paradigme, on utilise un vecteur tem-

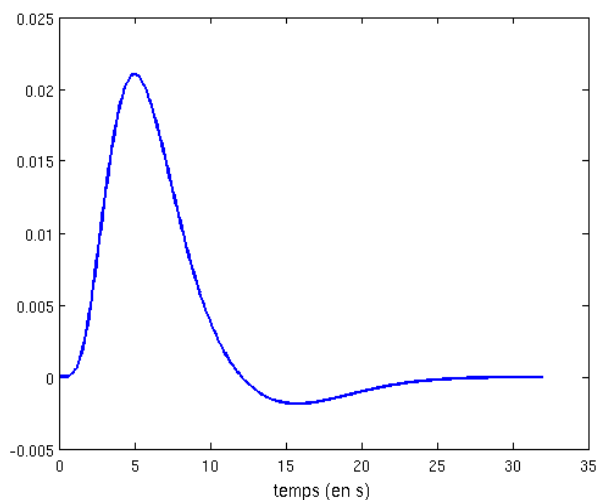


Figure 3.9 Réponse hémodynamique canonique h pour $[\text{HbO}_2]$. Cette réponse canonique est celle utilisée par SPM5 ([http ://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/)).

porel binaire X qui est à 1 lorsque la tâche est en train d’être effectuée, et à 0 lorsque le participant est au repos. La figure 3.10 montre un exemple de paradigme.

Dans cette expérience, si le paradigme est celui représenté sur la figure 3.10, alors la réponse hémodynamique à cette tâche serait la convolution de ce vecteur de paradigme X et de la réponse hémodynamique canonique h . La figure 3.11 montre la réponse attendue pour le paradigme X .

De manière générale, pour analyser les données acquises, i.e. quantifier la réponse hémodynamique enregistrée, il existe principalement deux types de démarches :

- le moyennage (particulièrement efficace pour l’analyse des tâches de durée constante),
- le modèle linéaire généralisé (particulièrement efficaces pour les tâches de durée variable)

Nous allons donc voir dans les parties suivantes comment se font ces deux types d’analyse.

Le moyennage

L’analyse par moyennage est précédée d’un filtrage des données. En effet, la réponse hémodynamique est relativement lente par rapport à d’autres paramètres physiologiques, on peut donc effectuer un filtrage passe-bas de 0,5 Hz sans craindre d’enlever les fréquences de la réponse hémodynamique. En réalité, avec une fréquence maximum de 0,5 Hz, il est possible qu’on enlève quelques fréquences de la réponse hémodynamique, mais on a néanmoins suffisamment de fréquences pour quantifier la réponse hémodynamique. Ce filtrage permet d’éliminer une grande partie du bruit physiologique ; on élimine en particulier les battements

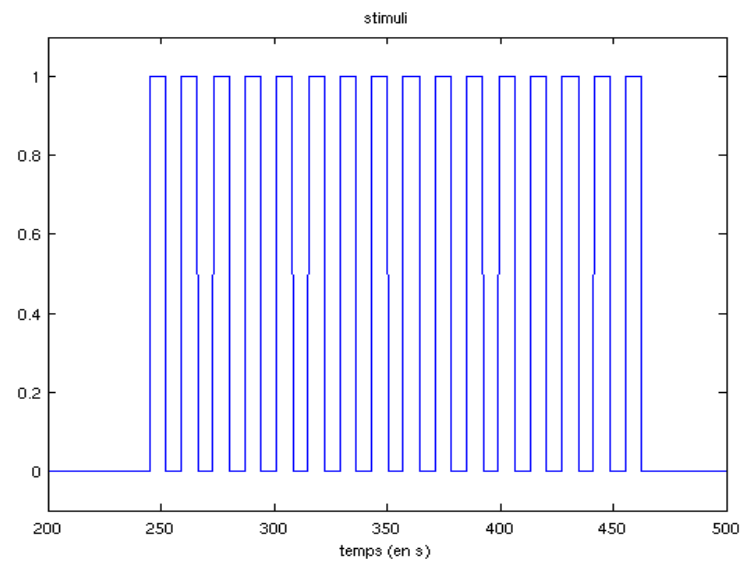


Figure 3.10 Exemple de paradigme pour une tâche simple de mouvement de doigts. Le participant bouge les doigts chaque fois que le vecteur est à 1, ce mouvement provoquant une réponse hémodynamique.

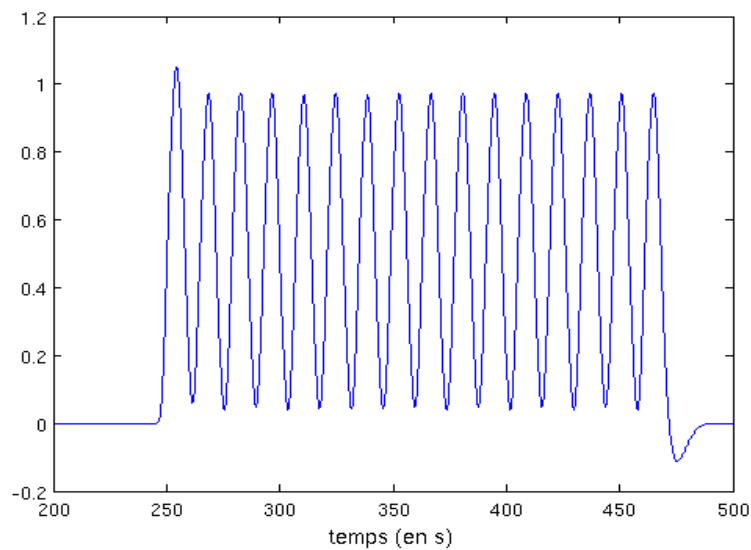


Figure 3.11 Réponse hémodynamique théorique de $[HbO_2]$ pour le paradigme de la figure 3.10.

cardiaques (1 à 1,5 Hz en général) et la respiration (0,5 à 0,7 Hz en général). De plus on effectue également un filtrage passe-haut à 0,009 Hz afin d'éliminer les composantes continues et basses fréquences.

Une fois le signal filtré, on effectue directement une moyenne sur tous les stimuli. Or pour que l'opération de moyenne puisse être valable, il faut que le paradigme ne comporte que des stimuli de même durée. La figure 3.12 montre les différences entre un signal non filtré et le même signal filtré, tous deux moyennés sur tous les stimuli pour un test de mouvement.

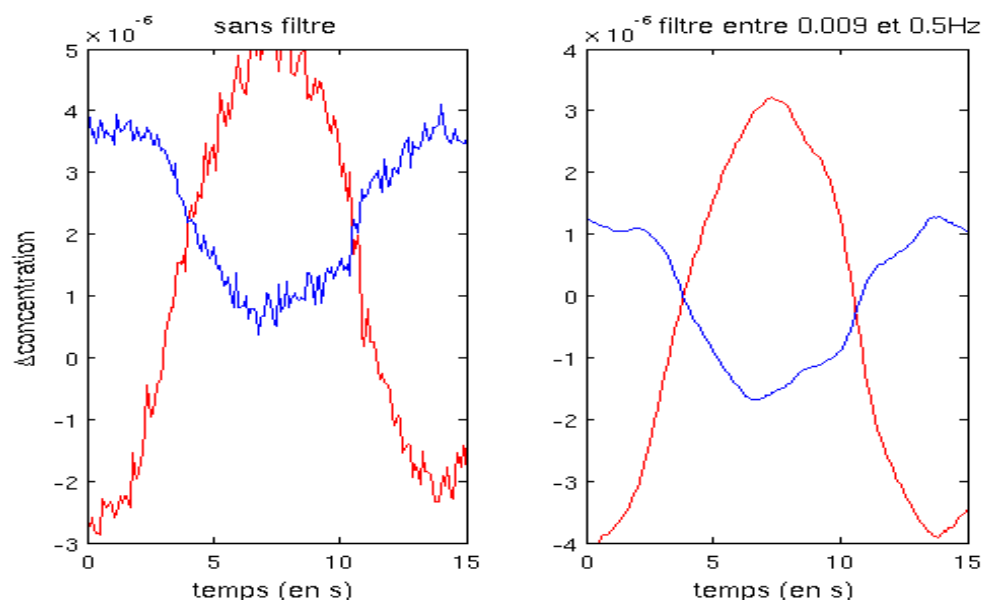


Figure 3.12 Moyenne des concentrations sanguines sans filtrage (à gauche) et avec filtrage entre 0,009 et 0,5 Hz (à droite). Enregistrement dans l'aire motrice, avec une tâche simple de mouvement de doigts. En rouge : $[\text{HbO}_2]$ et en bleu : $[\text{Hb}]$.

La figure 3.12 correspond au résultat du moyennage sur des données de mouvement des doigts avec le paradigme de la figure 3.10. Ces données ont été observées dans le cortex moteur. On voit sur ces résultats une réponse hémodynamique significative (avec ou sans filtrage). On peut également observer que l'amplitude du signal filtré est légèrement plus faible que celle du signal original. Ainsi, sur cet exemple, on observe une diminution d'amplitude d'environ 6% pour $[\text{HbO}_2]$ (en rouge) et $[\text{Hb}]$ (en bleu). Le principal avantage du filtrage est que la composante continue du signal original est retirée, ce qui permet de mieux apprécier l'évolution des concentrations. En effet, en regardant de plus près les variations de $[\text{Hb}]$, on peut voir que la moyenne sans filtrage de $[\text{Hb}]$ n'est jamais négative ; alors qu'avec le filtrage $[\text{Hb}]$ devient négatif, ce qui est caractéristique de la réponse à une activité neuronale.

Nous allons maintenant voir les principes du deuxième type d'analyse des données, basé sur le modèle linéaire général.

Le modèle linéaire général

Cette section a fait l'objet d'une publication (Cohen-Adad *et al.* (2007)).

Le modèle linéaire général (MLG) est utilisé depuis plusieurs années en IRMf (Worsley et Friston (1995)). Ses avantages comme ses limitations sont aujourd'hui bien connus (Lange *et al.* (1999)).

Dans le cas de l'IOD, on applique ce modèle directement aux concentrations détectées. Le principe de ce modèle est de considérer les concentrations C comme la somme de la réponse hémodynamique, de dérives (correspondant en particulier aux bruits physiologiques et au bruit d'instrumentation) et d'un bruit résiduel. Si X représente la matrice du paradigme (un vecteur de 0 et de 1 s'il n'y a qu'un seul type de stimulus), alors la concentration C peut être modélisée par :

$$C = X_h\beta + B\theta + e. \quad (3.10)$$

Ici, X_h est la convolution du paradigme X et de la réponse hémodynamique canonique h . X_h correspond donc à la réponse hémodynamique théoriquement attendue (pour le paradigme de la figure 3.10, X_h est représenté sur la figure 3.11). β représente l'intensité de la réponse aux stimuli ou «taille de l'effet», c'est la quantité à estimer. B est l'ensemble des dérives, soit les fonctions permettant de modéliser les signaux de fond, chacune de ces fonctions ayant un poids θ . B est constitué de fonctions polynomiales (traduisant particulièrement le bruit d'instrumentation) et de fonctions sinusoïdales (traduisant plutôt les bruits physiologiques, comme le rythme cardiaque ou le rythme respiratoire). Enfin, e est le résidu de valeur moyenne zéro et de variance σ^2 .

Une fois ce modèle mis en place, l'estimation se fait par une approche bayésienne développée au départ pour l'IRMf (Marrelec *et al.* (2003)). Si les variables sont compatibles avec le modèle, le théorème de Bayes établit la relation entre différentes densités de probabilité comme :

$$p(\beta, \theta, \sigma^2 | C) = \frac{p(\beta, \theta, \sigma^2) p(C | \beta, \theta, \sigma^2)}{p(C)}. \quad (3.11)$$

Etant donné que le dénominateur $p(C)$ est indépendant de β , θ et σ^2 , il peut être retiré car ce n'est qu'un terme de normalisation. De plus, en supposant que les dérives et le résidu sont

indépendants, on peut réécrire l'équation (3.11) :

$$p(\beta, \theta, \sigma^2) = p(\beta)p(\theta)p(\sigma^2). \quad (3.12)$$

Toutes ces densités de probabilités nous sont inconnues, il est donc nécessaire de poser quelques a priori, comme :

- $p(\beta)$ constant (*i.e.* l'intensité de la réponse hémodynamique est toujours la même pour un stimulus donné),
- $p(\theta)$ constant (*i.e.* les intensités des dérivées sont les mêmes du début à la fin des données),
- $p(\sigma^2)$ proportionnel à l'inverse de σ^2 (*i.e.* le résidu est un bruit gaussien).

En supposant que le résidu est gaussien, on peut écrire :

$$p(\beta, \theta, \sigma^2|C) \propto (\sigma^2)^{-L/2-1} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} \|C - X_h\beta - B\theta\|^2 \right], \quad (3.13)$$

où L est le nombre d'échantillons. Le paramètre d'intérêt étant le vecteur β , il faut encore intégrer par rapport à la variable θ pour obtenir la densité de probabilité désirée.

$$\begin{aligned} p(\beta, \sigma^2|C) &= \int p(\beta, \theta, \sigma^2|C) d\theta \\ &= \frac{(2\pi\sigma^2)^{n_d/2}}{\sqrt{\det(B^T B)}} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} [(C - X_h\beta)^T J (C - X_h\beta)] \right]. \end{aligned} \quad (3.14)$$

Ici, J est le projecteur sur l'espace orthogonal à l'espace des dérivées. On a ici $J = I - B(B^T B)^{-1}B^T$ (avec I la matrice identité), qui satisfait $J^2 = J$ et $JB = 0$. n_d représente le nombre total de fonction de dérivées.

Avec une distribution des β donnée, on peut évaluer la valeur moyenne, $\hat{\beta}$ par une simple intégration sur l'ensemble des β , on obtient alors :

$$\hat{\beta} = [X_h^T J X_h]^{-1} X_h^T J C. \quad (3.15)$$

Il est alors aisé d'estimer la variance de l'estimateur :

$$\begin{aligned} \hat{v}_\beta &= \frac{1}{d}(\hat{\beta}^2 - \hat{\beta}^2) \\ &= \frac{1}{d}([C^T J C - \hat{\beta}^T X_h^T J X_h \hat{\beta}][X_h^T J X_h]^{-1}) \\ &= \frac{1}{d}(C^T J J_X J C [X_h^T J X_h]^{-1}), \end{aligned} \quad (3.16)$$

avec $J_X = I - X_h(X_h^T J X_h)^{-1} X_h^T$ et d représente les degrés de liberté, soit $d = L - (n_s + 1) - (n_d + 1)$, où n_s est le nombre de conditions différentes dans les stimulations.

Avec le MLG, les résultats obtenus pour un paradigme en blocs (paradigme de la figure 3.10) sont représentés sur la figure 3.13.

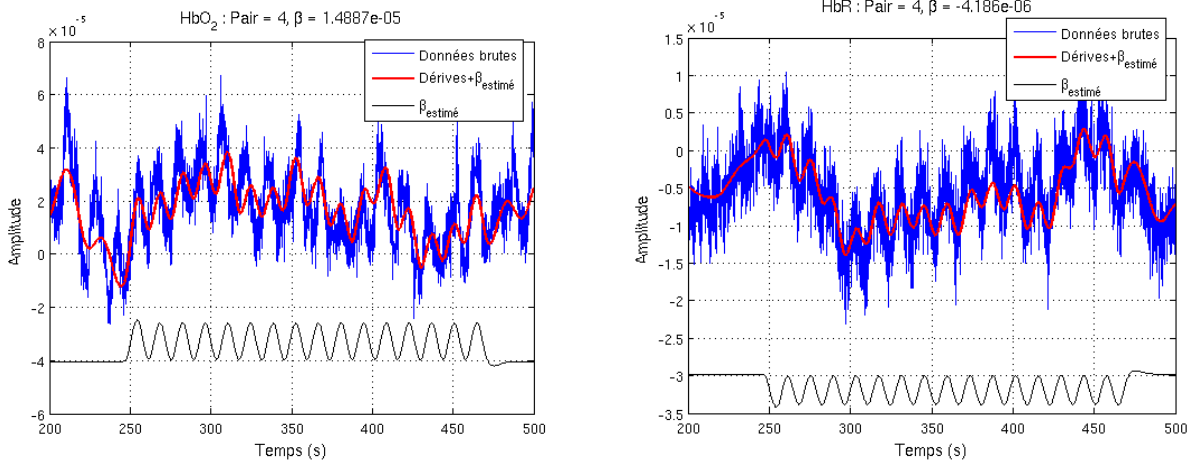


Figure 3.13 Exemple d'estimation à l'aide du MLG. A gauche l'estimation de $[HbO_2]$, et à droite celle de $[Hb]$ pour la même paire source-détecteur. Le paradigme est celui représenté sur la figure 3.10, pour la même expérience de mouvements de doigts. Les concentrations sont représentées en bleu. La courbe rouge correspond au signal estimé (dérives + réponse hémodynamique estimées), et la courbe noire représente la réponse hémodynamique estimée ($X_h * \beta$)

On peut voir sur la figure 3.13 que les dérives (en rouge) sont assez proches des données enregistrées (en bleu), aux très hautes fréquences près. Avec l'estimation, la réponse hémodynamique ressort nettement alors qu'elle n'était pas forcément facile à voir sur les données brutes. Il faut noter que sur cette expérience l'estimation des dérives a été facilitée par le fait qu'avant et après l'expérience, deux périodes de quatre minutes de repos (*i.e.* fixation d'une croix sans bouger) ont été enregistrées. Ainsi, l'estimation des dérives a pu se faire à partir de ces deux périodes où le vecteur paradigme est à 0.

Chacune des deux méthodes d'analyse présente ses avantages et ses inconvénients. Le moyennage n'est pas une estimation, on sait que l'on observe bien la réponse hémodynamique, même si le filtrage modifie légèrement celle-ci, alors que l'estimation par le MLG ne permet pas d'être sûr que l'on estime bien la réponse au paradigme. En particulier, il peut y

avoir des signaux de dérives qui corrélient avec le paradigme et qui augmentent (ou diminuent) l'estimation faite de l'intensité de la réponse hémodynamique β . Ceci est vrai pour les protocoles en blocs, où les stimuli sont périodiques. Pour les protocoles événementiels (e.g. protocole pseudo-aléatoire), l'estimation du MLG est très robuste, alors que le moyennage ne peut être réalisé, tous les stimuli n'ayant pas la même durée. Une approche par déconvolution du signal par le vecteur du protocole peut cependant permettre de retrouver la réponse hémodynamique.

Reconstruction de source

Les méthodes d'analyse décrites ci-dessus permettent d'analyser les signaux enregistrés, mais ne permettent pas de localiser les activités neuronales produisant les données enregistrées. Pour reconstruire le milieu ayant donné les signaux, il est nécessaire de s'intéresser tout d'abord au problème direct.

Problème direct

L'équation (3.4) peut se réécrire sous forme matricielle :

$$\mathbf{Y} = \mathbf{A}\mathbf{X}. \quad (3.17)$$

Dans cette équation, \mathbf{Y} est la matrice de mesures, de dimension $N_{mes} \times T$ (avec N_{mes} le nombre de mesures effectuées, c'est-à-dire le nombre de paires source-détecteur, et T le nombre de points temporels). \mathbf{X} est la matrice de coefficients d'absorption, de dimension $N_{vox} \times T$ (avec N_{vox} le nombre de voxels considérés). La matrice de sensibilité \mathbf{A} , de dimension $N_{mes} \times N_{vox}$, est formée des profils de sensibilité de chacune des paires source-détecteur. L'élément de \mathbf{A} de la ligne i et de la colonne j représente la mesure attendue sur la paire source-détecteur i pour une activité unitaire du voxel j .

Le problème direct revient à estimer \mathbf{Y} en connaissant \mathbf{A} et \mathbf{X} . Il existe diverses méthodes pour résoudre le problème direct : les solutions par des méthodes d'éléments finis (Ishimaru (1997); Okada *et al.* (1996)) ou de différences finies (Hielscher *et al.* (1998)) sont des solutions précises, mais produisent des erreurs importantes dans le cas de milieux fortement absorbant (comme une hémorragie) ou peu diffusant (comme le liquide céphalo-rachidien). Des méthodes hybrides permettent désormais de prendre en compte des volumes non-diffusant inclus dans des milieux fortement diffusant (Arridge *et al.* (1999); Ripoll *et al.* (2000)). Récemment, Dehaes et Lesage (2010) ont développé une méthode hybride de perturbation basée sur la méthode d'éléments frontière. Permettant une représentation précise et simple du milieu, les

résultats de cette méthode sont très proches de ceux des simulations Monte Carlo (sauf dans les zones proches des optodes, i.e. dans la peau ou l'os pour une tête adulte).

La méthode d'implémentation numérique la plus utilisée est la simulation Monte Carlo (Wang *et al.* (1995); Hayakawa *et al.* (2001); Boas *et al.* (2002)). Les méthodes basées sur la simulation Monte Carlo sont reconnues pour être précises et faciles à implémenter. Elles peuvent être effectuées même dans le cas de milieux hétérogènes, mais demandent un temps de calcul plus important que d'autres méthodes. Les principes théoriques des simulations Monte Carlo utilisées au chapitre 6 sont précisément décrites dans Wang *et al.* (1995) et leur implémentation numérique apparaît dans Boas *et al.* (2002).

Problème inverse

Pour résoudre le problème inverse, il est nécessaire d'inverser la matrice \mathbf{A} . Toute la difficulté de cette inversion vient du mauvais conditionnement de cette matrice ($N_{mes} \ll N_{vox}$). La reconstruction des images peut se faire de diverses manières : par exemple par des méthodes de perturbation (Arridge (1999)) ou de rétro-projection (Franceschini *et al.* (2000)). En général, les différentes méthodes de reconstruction sont passées en revue dans Arridge (1999), Boas *et al.* (2004b) ou Gibson *et al.* (2005).

Une méthode de reconstruction communément utilisée est une inversion de Moore-Penrose ($\mathbf{A}^{-1} = \mathbf{A}^T(\mathbf{A}\mathbf{A}^T)^{-1}$) avec une paramètre de régularisation α :

$$\hat{\mathbf{X}} = \mathbf{A}^T(\mathbf{A}\mathbf{A}^T + \alpha\mathbf{I})^{-1}\mathbf{Y}, \quad (3.18)$$

où \mathbf{I} est la matrice identité. L'équation (3.18) correspond à une régularisation de Tikhonov. La valeur de α peut être reliée à la plus grande valeur propre (s_{max}) de la matrice de covariance de \mathbf{A} . Par exemple, Boas *et al.* (2004b) ont utilisé $\alpha = 10^{-3} \cdot s_{max}$.

Etant donné le mauvais conditionnement de la matrice de sensibilité, la solution de ce problème inverse n'est pas unique. Dans ces conditions, il est intéressant d'apporter des informations fonctionnelles ou anatomiques a priori avant d'effectuer une reconstruction. Des a priori provenant d'autres modalités d'imagerie peuvent être utilisées comme des IRM (Barbour *et al.* (1995); Boas et Dale (2005)).

L'IOD est une modalité simple à utiliser et peu onéreuse, néanmoins elle ne donne accès qu'aux concentrations en sang oxygéné et désoxygéné et constitue donc une forme d'imagerie indirecte du fonctionnement neuronal. Le chapitre suivant présente une autre modalité

d'imagerie, qui permet d'enregistrer directement les signaux électriques cérébraux : l'EEG.

CHAPITRE 4

L'électroencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) est le premier type d'imagerie fonctionnelle utilisé en clinique (depuis les années 1960). Son principe est simple, enregistrer les courants électriques neuronaux émis par le cerveau. Nous allons voir dans ce chapitre qu'en réalité, l'application de ce principe est plus compliqué qu'il n'y paraît.

Les principales dates de l'histoire de l'EEG seront d'abord rapidement rappelées, avant de rentrer dans les principes d'enregistrement des signaux et de l'analyse de ceux-ci.

4.1 Bref historique de l'EEG

Aujourd'hui, on attribue le premier enregistrement d'EEG sur les humains à Hans Berger en juillet 1924. Cependant, ses recherches étaient basées sur le travail de Richard Caton, qui dès 1875 à Edimbourg, avait rapporté devant la *British Medical Association* des mesures de potentiel sur le cortex d'animaux changeant selon la stimulation utilisée ; c'était la première corticographie.

Le neuropsychologue allemand, Hans Berger, a quant à lui donné son nom à l'EEG et réalisé de nombreuses expériences sur des patients humains. Il a publié son travail dans une série d'articles entre 1929 et 1938 (Berger (1932)).

Dès 1934, Fisher et Lowenback ont pour la première fois observé des pointes «épileptiformes» dans un électroencéphalogramme. Puis en 1947, la *American EEG Society* est fondée et organise la même année le premier congrès international sur l'EEG.

Plus tard, afin de pouvoir réaliser de réelles études de groupe, le docteur Jasper définit une standardisation de la position des électrodes sur le scalp : le système 10-20 (Jasper (1958)) ; cela permit l'utilisation systématique de l'EEG dans le domaine clinique dès le début des années 1960.

Initialement, les signaux étaient directement tracés sur des feuilles pour être ensuite lus par des neurologues. Depuis les années 1980 et l'amélioration des espaces de stockage numériques, les EEG sont maintenant directement numérisés et analysés avec des méthodes beaucoup plus poussées.

Aujourd'hui, l'EEG est un peu moins utilisée depuis l'avènement de l'IRMf et d'autres imageries fonctionnelles. Cependant, l'EEG est indispensable pour l'épilepsie, et reste toujours principalement utilisée pour des diagnostics de coma, d'encéphalopathie ou de mort cérébrale.

4.2 Signaux d'EEG

4.2.1 Origine des signaux

Les courants neuronaux enregistrés par l'EEG sont principalement dus aux potentiels post-synaptiques (PPS) (Niedermeyer et Silva (2005)).

Les PPS sont faibles (de l'ordre du millivolt) et traversent différentes couches de tissus biologiques où ils sont diffusés et atténués avant d'être enregistrés par les électrodes. Sur le scalp, les électrodes peuvent enregistrer des signaux à partir de quelques dizaines de microvolts, ce qui correspond à des activations massives issues de populations de neurones (plusieurs milliers voire millions) synchrones et de même orientation¹ (Ebersole et Pedley (2003)). De plus, étant donné que le champ électrique décroît avec la distance, les activités profondes sont plus difficiles à détecter que celles proches du scalp (Klein et Thorne (2007)).

Les potentiels d'action (PA) ne contribuent pas au signal EEG car ils sont beaucoup plus courts temporellement (1-2 ms) que les PPS (10-250 ms), donc un recouvrement temporel de plusieurs potentiels d'action est beaucoup plus rare que celui de plusieurs PPS. D'autre part, les PA sont modélisés par des quadripôles dont l'atténuation en fonction de la profondeur est beaucoup plus forte que celle des dipôles correspondant aux PPS.

4.2.2 Enregistrement des signaux

L'ordre de grandeur des amplitudes de signaux exige de minimiser toutes les pertes. Pour cela, on utilise un gel pour améliorer l'impédance de contact des électrodes, on utilise un léger abrasif pour éliminer les peaux mortes avant de mettre en position les électrodes.

Le montage standard de position des électrodes est appelé le système 10-20 : 19 électrodes sont disposées relativement aux points de référence (nasion, inion et pré-auriculaire droit et gauche). La figure 4.1 montre la disposition des électrodes dans le système 10-20.

Le nom de ce système vient du fait que toutes les distances correspondent à 10 ou 20% de la distance totale (i.e. distance entre nasion et inion ou pré-auriculaire droit et gauche). Ce système permet en particulier d'assurer que les électrodes ont le même nom dans tous les laboratoires.

Il peut être intéressant de rajouter des électrodes pour augmenter la précision spatiale de l'EEG. Pour une EEG dite «haute-densité», on utilise jusqu'à 256 électrodes.

Un des principaux avantages de l'EEG est sa résolution temporelle. La plupart du temps, un échantillonnage temporel à 0,1 ou 1 kHz est suffisant. Cependant, il ne faut pas oublier

1. Si les orientations sont opposées, alors les champs électriques s'annulent.

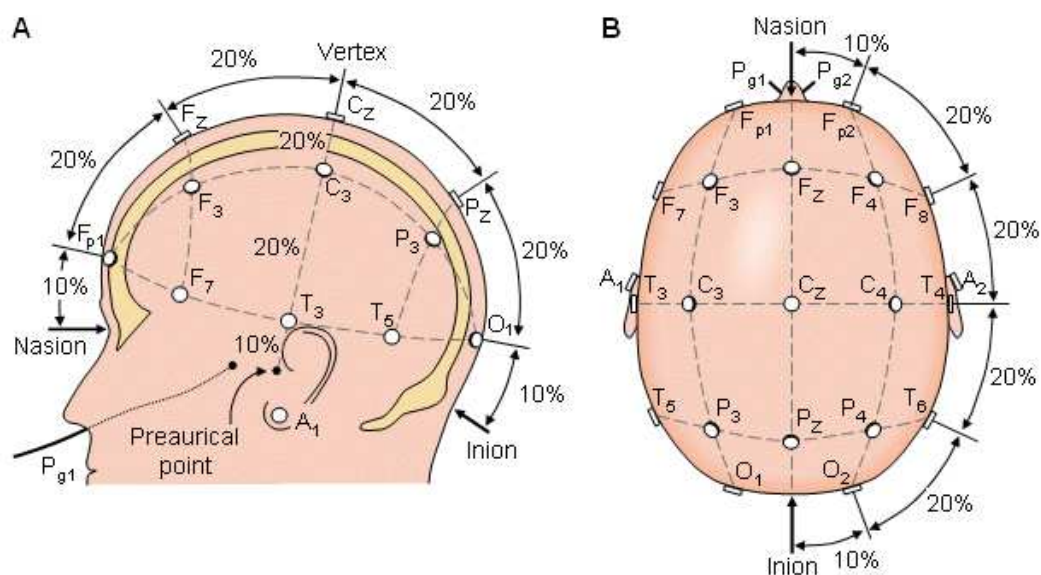


Figure 4.1 Disposition des électrodes dans le système 10-20. Ce système peut être vu comme un système de coordonnées où le nombre représente l'hémisphère et la lettre indique une localisation générale dans le cerveau. Les chiffres pairs représentent l'hémisphère droit et les impairs le gauche, la lettre z indiquant la ligne entre les deux. Les régions cérébrales sont représentées par une ou deux lettres : Fp=fronto-polaire, F=frontal, C=central, P=pariétal, O=occipital, T=temporal.

le principe de Nyquist : l'échantillonnage doit être au moins 2 fois plus rapide que la plus haute fréquence du spectre qui nous intéresse. Il peut parfois être intéressant de diminuer la fréquence d'échantillonnage pour éviter d'obtenir des données trop volumineuses.

4.2.3 Caractéristiques des signaux

La somme de tous les potentiels du cerveau (potentiels d'action, PPS) crée un bruit de fond important dans lequel l'activité synchrone de toute une population de neurones est souvent noyée. En réponse à une stimulation (visuelle, motrice, ou autre), l'EEG enregistre un potentiel évoqué (PE). Néanmoins, ce PE reste noyé dans le bruit. Si la réponse à un même stimulus est enregistrée plusieurs fois lors de l'acquisition, on peut lors de l'analyse effectuer une moyenne sur tous les stimuli et faire ainsi ressortir le PE moyen du bruit.

Les PE constituent des réponses transitoires à une stimulation, mais dans les signaux EEG, on identifie aussi diverses fréquences associées à des états de fonctionnement du cerveau. Ces oscillations représentent une activité synchronisée de tout un réseau de neurones. Plusieurs bandes de fréquence sont identifiables dans les signaux d'EEG et possèdent chacune une distribution et une signification biologique particulière :

- Bande δ (0 - 4 Hz) : présentes chez les bébés, particulièrement au niveau pariétal, et pendant le sommeil des adultes (au niveau frontal) ;
- Bande θ (4 - 8 Hz) : présentes chez les jeunes enfants et chez les adultes en état de somnolence ou de méditation (Cahn et Polich (2006)) ;
- Bande α (8 - 13 Hz) : au niveau pariétal (plus intense du côté dominant) et dans des sites centraux (C3-C4) chez les sujets relâchés, fermant les yeux ;
- Bande β (13 - 30 Hz) : de faible amplitude, plus facilement visible en frontal, traduit un sujet attentif, concentré, actif, réfléchissant, avec des pensées prenantes voire stressantes.

La figure 4.2 illustre les différentes fréquences que l'on peut retrouver en EEG.

Il existe des fréquences plus élevées (bande γ) dans les signaux neuronaux, mais celles-ci ne sont pas mesurables avec un EEG standard en raison de l'effet filtre passe-bas de l'os (on peut les mesurer avec des électrodes implantées ou en MEG).

Un EEG normal évolue avec l'âge : les rythmes sont plus lents chez les enfants que chez les adultes.

4.2.4 Signaux électriques perturbant la mesure

Lors de d'un enregistrement d'EEG, le signal contient plusieurs composantes :

- les PE, signal d'intérêt que l'on cherche à voir au mieux,

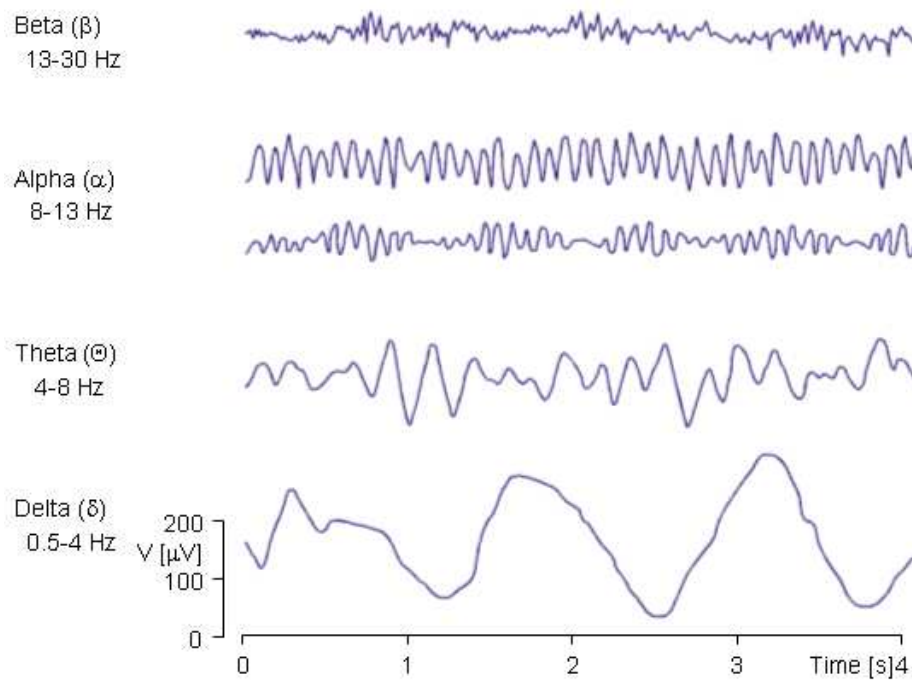


Figure 4.2 Différentes bandes de fréquences de l'EEG. On peut noter que le nom des bandes de fréquences n'est pas en rapport avec les fréquences elles-mêmes, la fréquence α a simplement été la première observée par Hans Berger. Source : <http://www.biogetic.com/img/eeg2.gif>.

- des signaux électriques artéfactuels, sujets de cette section,
- du bruit physiologique, d'autres signaux électriques de plus faible amplitude,
- du bruit électrique, qui provient de l'électronique du système ou des ondes électromagnétiques environnantes (les fréquences 50 ou 60 Hz selon que l'acquisition est faite en France ou au Canada).

Les signaux électriques artéfactuels perturbent le signal d'EEG enregistré et peuvent être gênant pour l'analyse de ce signal. Il est donc intéressant d'enregistrer séparément ces artéfacts afin de pouvoir les retirer du signal d'EEG.

Electrooculogramme

L'électrooculogramme ou EOG est l'enregistrement de l'activité électrique oculaire. On peut enregistrer deux signaux différents, celui horizontal et celui vertical, repérant respectivement les mouvements horizontaux et verticaux des yeux. L'EOG vertical est indispensable lors de l'enregistrement d'un EEG car il permet de repérer le clignement des yeux, ce qui constitue un artéfact extrêmement fort dans les signaux EEG. Cet artéfact est induit par la différence de potentiel entre la cornée et la rétine, qui est grande par rapport aux potentiels cérébraux. Lors du clignement des yeux, le mouvement réflexe du globe oculaire donne ce signal électrique caractéristique d'artéfact (cf. fig. 4.3).

L'EOG est particulièrement indispensable lors d'enregistrements de polysomnographie, étude des différents états du sommeil.

Electrocardiogramme

L'électrocardiogramme (ECG) correspond à l'enregistrement des signaux électriques cardiaques. Ces signaux peuvent parfois perturber les signaux d'EEG, c'est pourquoi il peut être intéressant d'enregistrer un ECG en même temps qu'un EEG.

Electromyogramme

L'électromyogramme (EMG) est l'enregistrement de l'activité électrique des muscles. Des artéfacts musculaires peuvent être produits par les mouvements de la mâchoire, ou simplement une forte tension dans les mâchoires, ou de manière générale par la contraction de muscles faciaux. L'EMG est particulièrement indispensable lors d'études de mouvement ou d'imagination de mouvements, il permet de savoir précisément quand (ou si) le mouvement a eu lieu. Par exemple, pour une étude sur les mouvements, il est impossible de retrouver un PE (cf. section 4.3) sans la synchronisation de l'EEG sur l'EMG.

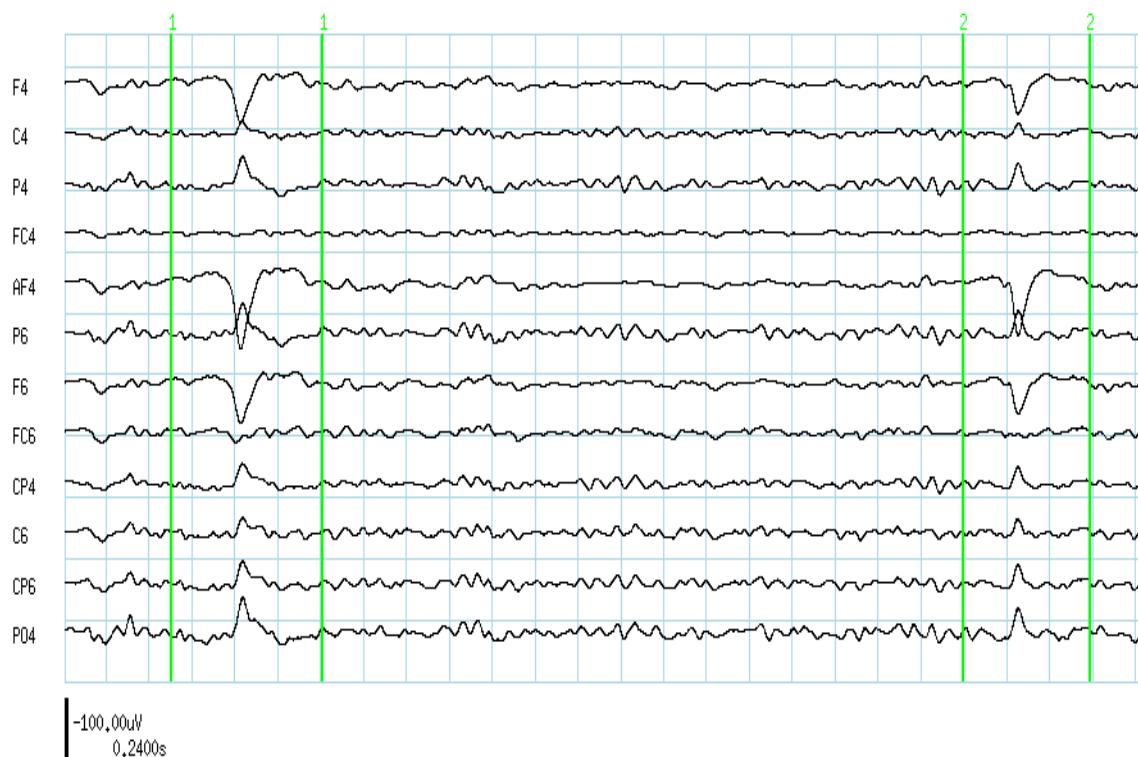


Figure 4.3 Exemple de signaux EEG comportant des clignements d’yeux. Les clignements sont encadrés par des marqueurs (barres verticales vertes) ; dans la suite de l’analyse, on peut choisir de faire une régression sur ces segments pour diminuer l’effet de ces artéfacts, ou on peut simplement choisir de ne pas prendre en compte les réponses où ces segments apparaissent. Le choix sera fait en fonction du nombre de réponses perturbées par des clignements d’yeux.

De plus, des mouvements de la tête ou du corps peuvent produire des artéfacts dus au mouvement des fils des électrodes ou à un changement dans la qualité du contact entre l’électrode et le crâne.

4.3 Analyse des signaux

4.3.1 Prétraitements

Comme nous venons de le voir, les signaux bruts d’EEG contiennent, en plus de l’information d’intérêt, plusieurs signaux artéfactuels qu’il faut éliminer ou diminuer au maximum avant de commencer l’analyse des données. Pour cela, si l’on possède beaucoup d’essais pour un même stimulus, on peut simplement ne prendre en compte que les essais où les artéfacts n’apparaissent pas. Ce n’est pas la majorité des cas, mais il existe plusieurs algorithmes de

décomposition de sources permettant d'isoler les artéfacts contaminant le signal et, par là même, de les éliminer. On peut également éliminer les signaux artéfactuels enregistrés en même temps que l'EEG, en les soustrayant (avec une certaine pondération, les échelles du signal et des artéfacts n'étant pas forcément les mêmes lors de l'enregistrement) des signaux de chaque électrode.

Une fois les artéfacts retirés, on filtre les données en prenant en compte la fréquence des informations pertinentes. Typiquement, on peut appliquer un filtre passe-bas à 40% de la fréquence d'échantillonnage (le principe de Nyquist dictant que les fréquences supérieures ne sont pas pertinentes). On peut souvent filtrer jusqu'à 30 Hz, les fréquences supérieures étant très atténuées par l'os, donc très faibles.

Au niveau des fréquences basses, on peut appliquer un filtre passe-haut pour éliminer les dérives de dépolarisation des électrodes (inférieures à 0,1 Hz). Cependant, l'application d'un filtrage reste délicate, surtout si l'on désire retrouver des PE, phénomènes transitoires de courte durée, donc constitués d'une grande plage de fréquences.

4.3.2 Etude directe des signaux

Pour obtenir des potentiels évoqués, il suffit de moyenner le signal sur l'ensemble des stimulations. Il est nécessaire d'avoir un repère précis pour chaque stimulation, car si les signaux ne sont pas bien synchronisés, alors la moyenne ne fera rien ressortir du bruit. De même, il faut un nombre suffisant d'événements pour pouvoir obtenir un signal suffisamment intense par rapport au bruit de fond. De manière générale, pour N répétitions d'un même événement, alors le rapport signal-sur-bruit (RSB) de la moyenne de ces N événements sera égal à :

$$\text{RSB}_N = \sqrt{N} \cdot \text{RSB}_1 \quad (4.1)$$

Où RSB_N est le rapport signal-sur-bruit de la moyenne de N événements, et RSB_1 est le rapport signal-sur-bruit d'un seul événement. Ainsi, plus le nombre d'événements est élevé plus le rapport du signal d'intérêt sur le bruit du PE sera élevé.

Cependant, lorsque le PE ressort clairement du bruit, il reste une question, où l'activité a-t-elle précisément eu lieu ? C'est pour répondre à cette question que de nombreuses techniques de localisation de sources ont été développées.

Des techniques d'analyse temps-fréquence ont également été développées afin de mieux détecter à quel instant apparaît une bande de fréquence donnée. Les décompositions en ondelettes, en particulier, ont plusieurs applications en EEG (Thakor et Tong (2004)).

4.3.3 Localisation de sources de courant

La localisation de sources, également appelée reconstruction de sources, permet de retrouver les sources de courant ayant donné les potentiels enregistrés par les électrodes au niveau du scalp.

Comme dans tous les types d'imagerie, les deux dimensions essentielles en EEG sont le temps et l'espace. Donc, toutes les variables sont de forme matricielle ou vectorielle. Le modèle suivant permet de décrire de manière générale l'EEG :

$$\mathbf{M} = \mathbf{G}\mathbf{J} + \mathbf{E} \quad (4.2)$$

où \mathbf{M} est la matrice des données de dimension $P \times T$ (P est le nombre d'électrodes et T le nombre d'échantillons temporels), \mathbf{G} est la matrice du problème direct (ou autrement dit la réponse impulsionnelle) de dimension $P \times Q$ (Q est le nombre de sources), la matrice \mathbf{J} , de dimension $Q \times T$ est constituée de l'intensité des sources avec leur position et leur orientation, \mathbf{E} correspond à la matrice de bruit.

Ainsi, le problème direct correspond à déterminer \mathbf{M} en connaissant les autres variables et le problème inverse à estimer \mathbf{J} à partir de \mathbf{M} .

Mathématiquement, il est impossible de reconstruire une solution unique \mathbf{J} pour un EEG donné \mathbf{M} , car le problème est sous-déterminé (le nombre de sources possible est très supérieur au nombre de capteurs). Néanmoins, de nombreuses recherches ont permis de mettre en place des modèles permettant de localiser plus ou moins précisément les sources de courant grâce à certains a priori sur la solution recherchée.

Pour comprendre comment localiser une source à partir du signal, il faut tout d'abord s'intéresser à l'obtention du signal à partir de sources connues, c'est-à-dire, au problème direct.

Modélisation des potentiels au niveau du scalp : le problème direct

Le problème direct consiste à modéliser les potentiels électriques recueillis au niveau du scalp à partir de sources connues, dans un milieu dont les propriétés électriques sont également connues. Une fois le milieu clairement défini, l'application des équations de Maxwell permet de calculer le potentiel en tout point du milieu.

Pour cela, plusieurs types de modèles plus ou moins réalistes ont été développés.

Le modèle sphérique Le modèle sphérique est simplement constitué de sphères concentriques représentant chacune un type de tissu biologique. Le plus souvent, un modèle à trois sphères est suffisant : une pour la peau, une pour l'os du crâne et une troisième pour tous les tissus cérébraux (dont les propriétés électriques sont très proches). Des modèles à quatre

couches incluent une mince couche de liquide céphalo-rachidien entre le crâne et le cerveau. Ce modèle a l'avantage d'être très simple, mais possède plusieurs désavantages : tout d'abord la géométrie prise en compte n'est que très approximative de la géométrie d'une tête. De plus, dans ce modèle, chaque couche de tissu est considérée comme un milieu homogène et isotrope. Dans la réalité, les tissus biologiques ne sont pas homogènes et surtout l'os et la matière blanche ont des conceptions électriques nettement anisotropes (i.e. différentes selon la direction de propagation du courant).

Les modèles réalistes surfaciques Pour se rapprocher de la réalité, un modèle surfacique à géométrie réaliste a été défini. Dans ce cas, le modèle est individuellement construit à partir de l'IRM anatomique de chaque sujet. Ainsi, une segmentation de l'IRM permet de différencier la peau, de l'os du crâne et des tissus cérébraux.

Géométriquement, ce modèle est beaucoup plus proche de la réalité que le modèle sphérique, cependant, dans ce modèle comme dans le modèle sphérique, chaque milieu est considéré comme homogène et isotrope. Pour compléter ce modèle, des modèles réalistes volumiques ont été définis.

Les modèles réalistes volumiques Dans les modèles volumiques, les conductivités hétérogènes et anisotropes des milieux sont modélisées en appliquant des méthodes numériques comme les éléments finis (Yan *et al.* (1991); Thevenet *et al.* (1991)), ou les différences finies (Lemieux *et al.* (1996)). Ces techniques demandent de discrétiser les milieux en éléments volumiques, ce qui peut être difficile selon la forme du volume élémentaire nécessaire. Ces techniques ont permis d'étudier l'influence sur les potentiels électriques des variations de conductivité des différents tissus (Haueisen *et al.* (1997)) et de l'anisotropie du crâne (Marin *et al.* (1998)).

Reconstruction des sources de courant : le problème inverse

Le problème inverse consiste à modéliser la distribution des dipôles de courant en se basant sur les potentiels électriques recueillis au niveau du scalp, et en connaissant les caractéristiques du milieu. Chaque dipôle de courant est caractérisé par six paramètres : trois pour la position, deux pour l'orientation et un pour l'amplitude. Le problème inverse possède toujours de nombreuses solutions car, selon les lois de la physique, plusieurs configurations de sources peuvent produire les mêmes potentiels à l'extérieur d'un volume conducteur (Helmholtz (1853)).

De plus, le problème inverse est mal conditionné, c'est-à-dire que le nombre de mesures prises

à un instant donné est faible (une vingtaine avec le système 10-20, jusqu'au plus 256 mesures dans les EEG haute résolution). Dans de telles conditions, non seulement la solution calculée sera très sensible au bruit, mais aussi il est indispensable de limiter l'espace des solutions par des a priori sur la répartition des sources.

Les modèles dipolaires Ce modèle considère que l'activité électrique est due à un petit nombre de dipôles, c'est-à-dire de petites aires (de dimensions petites par rapport à leur distance aux capteurs) dans lesquelles l'activité est concentrée, et assimilables à des dipôles appelés «dipôles de courant équivalents». Pour se rapprocher d'une solution réelle, on minimise l'erreur de moindre carré entre le champ réel mesuré et celui qui serait produit par la configuration de sources estimées. C'est pour cette comparaison qu'il est nécessaire d'estimer le problème direct dans la résolution du problème inverse. La solution la plus simple est celle ne comprenant qu'un seul dipôle. Néanmoins, il est souvent nécessaire d'en considérer plusieurs.

Pour avoir une solution unique, le nombre de paramètres à estimer ne doit pas dépasser le nombre de mesures ; par exemple, pour les 20 mesures du système 10-20, au plus 3 dipôles (avec 6 paramètres chacun) pourront être expliqués. Malgré la complexité du fonctionnement cérébral, par rapport à la simplicité du modèle dipolaire, il a été montré que les résultats de ce modèle s'accordent avec les connaissances anatomiques et physiologiques des fonctions sensorielles et motrices (Snyder (1991)). En outre, il a également été montré que l'utilisation de cette méthode avec des modèles de tête réalistes permet de réduire l'erreur de localisation de la source à moins d'un centimètre (Yvert *et al.* (1997)).

Les méthodes dipolaires donnent des résultats intéressants, mais ne permettent pas d'expliquer des données sur une grande fenêtre temporelle. De plus, le nombre limité de dipôles estimés ne permet d'expliquer qu'imparfaitement des activations étendues spatialement.

Les méthodes par balayage Là où les méthodes précédentes estimaient la meilleure position des dipôles pour expliquer les données, les méthodes par balayage prennent en compte chaque élément du volume cérébral et estiment la probabilité d'y trouver un dipôle de courant. Des méthodes par balayage basées sur des modèles multipolaires (et non dipolaires) ont permis de mieux modéliser des distributions de sources étendues sur la surface corticale (Mosher *et al.* (1999)).

Même si ces méthodes possèdent des avantages par rapport aux méthodes dipolaires, elles échouent souvent à reconstruire des sources très corrélées temporellement.

Les méthodes de sources distribuées Inspirées des méthodes de reconstruction tomographiques, ces méthodes considèrent un grand nombre de dipôles afin de n'avoir à estimer que l'amplitude de ceux-ci. Afin de pouvoir retrouver l'orientation du dipôle équivalent, trois dipôles sont pris en compte dans chaque position du volume considéré (une partie ou la totalité du volume cérébral).

Dans ces modèles, le nombre de paramètres à estimer est souvent supérieur au nombre de données, c'est pourquoi des méthodes de régularisation ont été développées pour stabiliser les solutions (Demoment (1989)). Plusieurs méthodes de sources distribuées existent et diffèrent selon les zones cérébrales considérées et les méthodes de régularisation utilisées.

En particulier, la méthode LORETA («Low Resolution Electrical Tomography») développée par l'équipe de Pascual Marqui (Pascual-Marqui *et al.* (1994)) cherche l'ensemble des sources dont l'évolution est la plus lente dans l'espace.

Le principal inconvénient de ces méthodes est qu'elle produisent des solutions souvent trop lisses spatialement pour être réalistes du point de vue physiologique. Il existe aujourd'hui des modèles de sources homogènes par morceaux qui intègrent des a priori anatomiques en permettant aux dipôles d'une même structure corticale (par exemple un sillon) d'avoir la même intensité. De cette manière, des discontinuités apparaissent entre des dipôles proches spatialement mais appartenant à des structures différentes (Baillet *et al.* (2001b)).

4.4 Complémentarité de l'IOD et de l'EEG

Dans le présent chapitre et le précédent, le fonctionnement théorique et technique de l'IOD et de l'EEG ont été expliqués. Ces deux techniques d'imagerie permettent toutes les deux d'imager le fonctionnement neuronal, mais par l'acquisition de signaux totalement différents : l'EEG image directement l'activité électrique neuronale, alors que l'IOD enregistre les évolutions des concentrations sanguines desquelles l'activité neuronale peut être déduite. Cependant, l'IOD et l'EEG ont de nombreux points communs :

- Les deux modalités sont strictement non-invasives.
- Les coûts de mise en œuvre sont faibles.
- L'IOD, comme l'EEG, ne possède pas de modalité anatomique, mais permet seulement d'imager la fonction cérébrale.
- Les deux modalités nécessitent la résolution d'un problème inverse.
- Les résolutions spatiales et temporelles sont du même ordre de grandeur.

Un des principaux avantages d'utiliser ces deux types d'imagerie est le peu de contrainte pour le sujet. En particulier Roche-Labarbe *et al.* (2007) ont utilisé des acquisitions simultanées en IOD et en EEG pour étudier les bouffées d'activités chez les enfants prématurés. Ce genre

d'étude est impossible à réaliser sans anesthésie en IRMf.

Pour comparer ces deux modalités d'imagerie, la plus grande difficulté est de relier les signaux neuronaux électriques et hémodynamiques. Depuis plusieurs années, de nombreuses études tentent de mieux comprendre la relation entre activité électrique et réponse hémodynamique. La plupart des auteurs s'accordent pour dire que la réponse hémodynamique est une convolution temporelle d'une réponse hémodynamique canonique avec l'activité neuronale (Wan *et al.* (2006); Nangini *et al.* (2008)). En outre, Devor *et al.* (2005) ont montré que la réponse hémodynamique était une convolution temporelle, mais aussi spatiale de l'activité neuronale. De ce fait, une réponse hémodynamique pourrait apparaître dans une colonne neuronale et être due à une activité neuronale dans une colonne voisine.

Cependant, une difficulté pour relier l'activité électrique et la réponse hémodynamique est de définir l'activité neuronale à partir des enregistrements effectués (en EEG ou en MEG). Rovati *et al.* (2007) ont montré par des acquisitions simultanées en EEG et en IOD que les potentiels évoqués et les réponses hémodynamiques reliées montraient tous deux une augmentation de leur amplitude avec l'augmentation du contraste de la stimulation visuelle. Des acquisitions en MEG et en IRMf ont permis de montrer que l'énergie des signaux magnétiques (ou électriques) était plus adaptée que les signaux bruts pour prédire la réponse BOLD (Nangini *et al.* (2008, 2009)). En outre, Ou *et al.* (2009) ont montré que les pics tardifs de l'activité de MEG corrèlent mieux avec la réponse hémodynamique de l'IOD que la réponse primaire. Ceci signifie que la réponse hémodynamique corticale est principalement contrôlée par l'activité synaptique reliée aux processus intracorticaux plutôt que par l'activité thalamique.

Le chapitre suivant détaille l'étude simultanée en EEG et en IOD faite sur l'activité de préparation au mouvement. Enfin, le chapitre 6 montre comment l'utilisation de l'IOD comme a priori pour l'EEG permet d'obtenir des reconstructions de sources quantitativement plus précises que l'EEG seule.

CHAPITRE 5

L'étude expérimentale des activations de préparation au mouvement

Dans de précédents enregistrements en imagerie optique diffuse (IOD), lors d'une tâche de mouvement des doigts avec un paradigme en bloc¹, nous avons observé que la réponse hémodynamique au mouvement débutait légèrement (environ 1 s) avant l'apparition de l'instruction de mouvement. Deux hypothèses avaient donc été avancées : 1) Le paradigme en bloc provoque une certaine habitude et le sujet anticipe l'apparition de l'instruction en débutant son mouvement plus rapidement ; 2) Le sujet montre des activations de préparation au mouvement avant de débiter réellement le mouvement. La présente étude avait donc pour but de déterminer comment les activations de préparation au mouvement peuvent se présenter dans des données d'IOD.

L'IOD permet d'imager indirectement l'activation neuronale, tandis que l'électroencéphalographie (EEG) image directement l'activité électrique neuronale. Ce projet avait pour but l'étude l'activité de préparation au mouvement, en enregistrant simultanément d'une part en IOD pour la réponse hémodynamique, d'autre part en EEG pour l'activité électrique.

Dans ce chapitre, nous allons donc passer rapidement en revue quelques résultats d'études antérieures et voir que l'activité électrique due à la préparation du mouvement est déjà connue. Par la suite, nous verrons comment cette étude s'est organisée, tant au niveau de la technique d'acquisition qu'au niveau du paradigme. Enfin les premiers résultats seront discutés pour déterminer les améliorations nécessaires pour poursuivre ce travail.

5.1 Les activations de préparation au mouvement

Observations chez le singe

Les activations pré-mouvement ont d'abord été observées chez le singe. Les singes sont entraînés à effectuer certaines tâches, puis sont ensuite opérés pour l'implantation d'électrodes permettant un relevé précis de l'activité électrique des neurones. Une tâche de reproduction d'une séquence, où les singes devaient appuyer sur un écran après la présentation de la séquence (Akkal *et al.* (2004)), a permis de mettre en évidence des activations importantes dans l'aire prémotrice supplémentaire ou pré-AMS avant l'exécution de la tâche.

Une étude sur les mouvements de la mâchoire des singes (Yoshino *et al.* (1998)) a également

1. Les résultats d'une de ces acquisitions sont ceux présentés au chapitre 3, en exemple du traitement du MLG p.40.

permis de montrer que tous les neurones du cortex prémoteur ne réagissaient pas de la même façon. Certains de ces neurones ont une activation dite phasique, un changement d'activité de courte durée corrélant avec un mouvement de la mâchoire ; d'autres neurones ont une activité tonique, avec un maintien de l'activité pendant les phases statiques (bouche ouverte ou fermée). D'autres neurones ont montré une activité tonique et phasique, un maintien de l'activité avec une légère décroissance pendant la phase statique précédant le mouvement et une forte activité lors du mouvement.

Par la suite, des investigations ont été menées chez l'humain.

Observations chez l'homme

Plusieurs études ont déjà été effectuées sur les activations lors de la préparation de mouvements chez l'humain. Grâce à l'IRMf, il a été observé que des mouvements effectués de manière volontaire provoquent une activation plus forte que des mouvements effectués en réponse à un stimulus extérieur (Gerardin *et al.* (2004); Cunnington *et al.* (2005)).

Les activations observées en IRMf (Elsinger *et al.* (2006)) lors de la préparation de séquences de doigts simples (par exemple, taper 5 fois avec le même doigt) sont moins fortes que les activations préparant des mouvement complexes (où plusieurs doigts sont utilisés dans la même séquence).

Des études par IRMf (Gerardin *et al.* (2004); Elsinger *et al.* (2006)) ont montré que plusieurs régions du cerveau semblent s'activer lors de la préparation d'un mouvement : non seulement les cortex prémoteur latéraux et les pré-AMS, mais aussi d'autres régions subcorticales comme les ganglions de la base ou le thalamus.

D'après ces études (Cunnington *et al.* (2005); Gerardin *et al.* (2004); Elsinger *et al.* (2006); Liu *et al.* (2005)), les zones corticales qui s'activent lors d'un paradigme de préparation d'un mouvement sont particulièrement les aires motrices et prémotrices, les aires 4 et 6 de Brodmann (cf. figure 5.1).

Cette figure montre bien que les aires motrices (4) et prémotrices (6) sont très proches et nécessitent une bonne résolution spatiale pour être différenciées les unes des autres.

L'IOD ne permettant d'imager que des régions externes du cortex et le nombre de sources et de détecteurs sur notre appareil étant limité, nous avons décidé de limiter nos investigations aux cortex moteur et prémoteur.

Dans ces régions, des activations similaires à celles trouvées chez le singe ont été observées (Liu *et al.* (2005)) : des activations phasiques sont présentes lors des instructions de préparation et d'exécution ; de plus, une activation tonique légèrement décroissante entre le stimulus

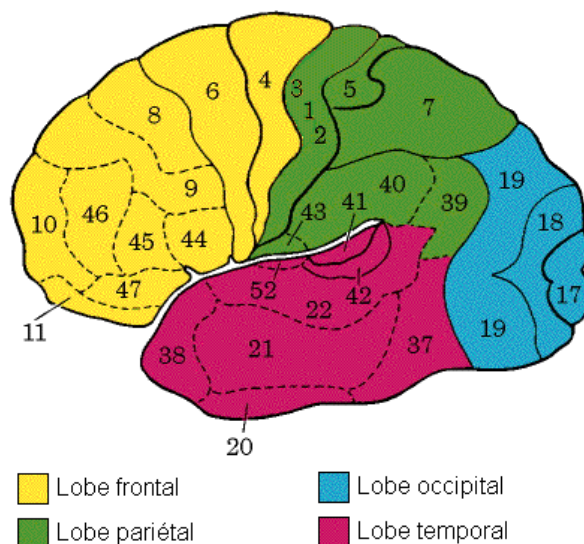


Figure 5.1 Représentation des aires de Brodmann (vue latérale gauche). Les aires 4 et 6 correspondent respectivement aux aires motrices et prémotrices du cortex. (Source : <http://www.umich.edu/~cogneuro/jpg/Brodmann.html>)

de préparation et l'exécution a été observée.

5.2 Réalisation de l'étude

Dans cette étude nous voulions dissocier temporellement et spatialement les activations de préparation et d'exécution du mouvement. Le paradigme a donc été conçu pour dissocier temporellement les différents types d'activations. Pour les dissocier spatialement il fallait une disposition des sources et des détecteurs très précise, la résolution spatiale de l'IOD n'étant pas très bonne. De plus, la technique d'acquisition a été légèrement modifiée pour permettre l'enregistrement simultané de l'IOD et de l'EEG.

5.2.1 Sujets

Quatre sujets (trois hommes et une femme) ont participé aux premières acquisitions de cette étude. Aucun n'avait d'antécédents de maladie neurologique ou psychiatrique. Tous étaient droitiers et âgés entre 23 et 27 ans.

L'étude ayant eu lieu au Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), elle a été approuvée sur le plan éthique par le comité mixte d'éthique de la recherche - Regroupement Neuroimagerie/Québec (CMER-RNQ). Tous les participants ont

donné un consentement écrit avant l'enregistrement des données.

5.2.2 Technique d'acquisition

Pour enregistrer simultanément l'EEG et l'IOD du participant, un casque EEG a été adapté. Le principe est simple : introduire les fibres optiques (sources et détecteurs) dans les orifices des électrodes servant habituellement à introduire le gel permettant le bon contact entre la peau et l'électrode (cf. fig. 5.2). De cette manière, nous avons observé que les sources et les détecteurs sont un peu plus éloignés qu'avec les autres casques (environ 4 cm au lieu de 3). Cette distance supplémentaire nous a obligés à utiliser des fibres optiques réceptrices de plus gros cœur captant davantage de lumière (1 mm de diamètre de cœur au lieu de 0,3 mm).

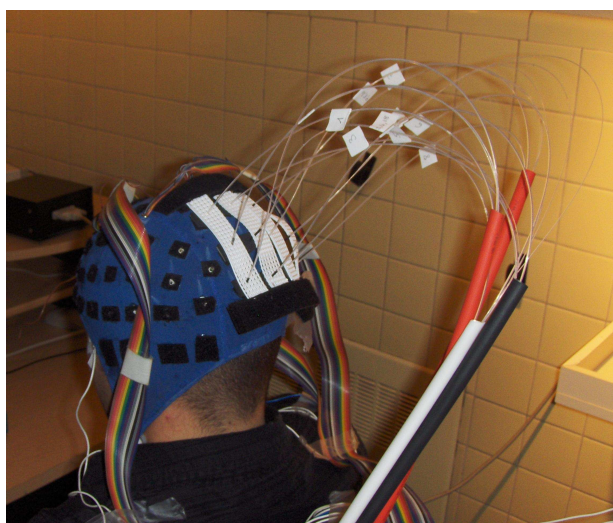


Figure 5.2 Dispositif utilisé lors d'acquisitions de données simultanées en EEG et en IOD, pour une tâche visuelle.

La figure 5.2 représente le casque EEG modifié pour les acquisitions, et la disposition des fibres optiques sur cette photographie montre bien leur rigidité.

Un test préliminaire d'acquisition d'IOD seule avec ce casque nous a permis de voir plusieurs activations au niveau des aires motrices lors d'une expérience de mouvement des doigts. Un second test nous a permis de vérifier le bon fonctionnement des deux modalités simultanément avec une tâche visuelle simple (un carré blanc clignotant au centre de l'écran). Les résultats de ce second test ont mis en évidence une corrélation spatiale évidente entre les données d'EEG et d'IOD.

L'enregistrement simultané de l'IOD et de l'EEG est aujourd'hui utilisé par plusieurs groupes

de recherche au niveau mondial², cependant, la plupart utilisent des électrodes particulièrement conçues pour ces acquisitions (Roche-Labarbe *et al.* (2007)). Une des conditions du cahier des charges de notre système était que chacun des système soit utilisables indépendamment de l'autre : le casque EEG a légèrement été modifié (des fixations pour les fibres optiques on été rajoutées), mais reste parfaitement fonctionnel, et de nouvelles fibres optiques ont été acquises pour adapter le système d'IOD, cependant les fibres optiques habituelles sont toujours fonctionnelles.

Pour cette étude, les systèmes d'imagerie utilisés étaient pour l'IOD une machine Techen CW5, et pour l'EEG une machine BrainAmp. La fréquence d'échantillonnage s'élevait à 100 Hz pour l'IOD et à 1 kHz pour l'EEG. Pour l'IOD, un ensemble de 4 sources et 8 détecteurs était disposé sur le casque EEG. La figure 5.3 donne un aperçu de la géométrie utilisée et montre les correspondances entre les optodes de l'IOD et les électrodes de l'EEG.

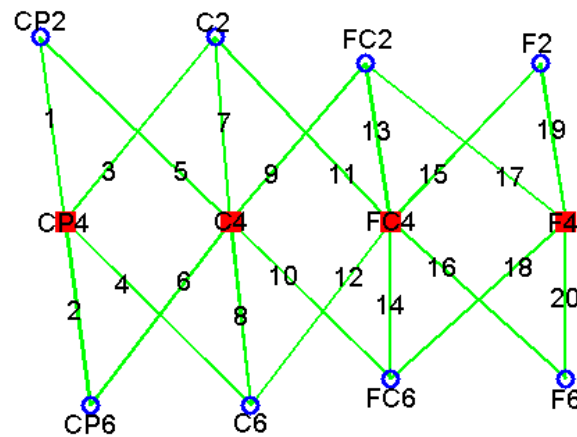


Figure 5.3 Correspondance des paires de l'IOD avec les électrodes de l'EEG. Les paires de l'IOD sont représentées en vert, les sources correspondant aux carrés rouges et les détecteurs aux ronds bleus. Les noms des électrodes correspondant aux différentes optodes sont notées sur la figure.

La figure 5.3 montre toutes les paires enregistrées par l'IOD, cependant, les résultats montrés par la suite ne concernent que les paires les plus courtes (entre 2,7 et 3,8 cm pour le sujet 4³), soit les paires 1, 2, 7, 8, 13, 14, 19 et 20. Pour les paires plus longues, les concentrations sanguines oscillent beaucoup plus, ceci étant dû à une plus grande erreur lors de la conversion d'intensité lumineuse en concentrations sanguines (Boas *et al.* (2004b)).

2. Une revue bibliographique sur les enregistrements en multimodalité est faite au chapitre suivant.

3. les longueurs des paires varient légèrement d'un participant à un autre en fonction de la taille de la tête de celui-ci.

5.2.3 Paradigme

Pour observer les activations de préparation au mouvement, il est important de dissocier temporellement le stimulus de préparation au mouvement de celui de l'exécution. De plus, pour observer les activations les plus fortes possibles, nous avons décidé de faire effectuer aux participants des séquences complexes où le participant devait reproduire de la main gauche la séquence présentée sur un clavier. Ainsi, le paradigme de l'étude est représenté sur la figure 5.4.

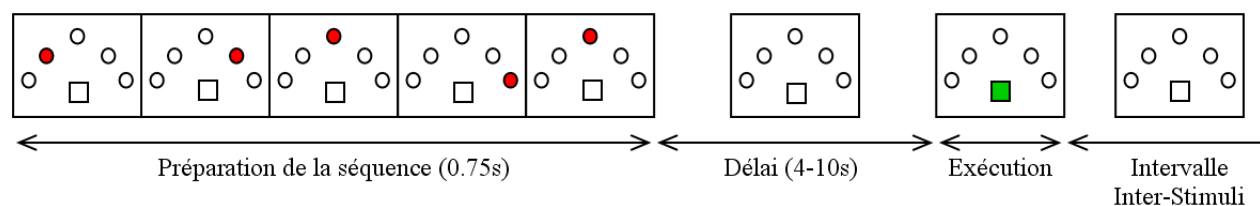


Figure 5.4 Paradigme utilisé pour observer la réponse hémodynamique à une activation de préparation au mouvement. La séquence est d'abord présentée pendant 750 ms, puis un délai de durée pseudo-aléatoire correspond à la préparation du mouvement, puis un signal d'exécution (ou de non-exécution) termine la phase de préparation. Enfin un intervalle inter-stimuli de durée pseudo-aléatoire termine la séquence.

Chaque présentation de séquence (i.e. chaque séquence étant constituée de 5 mouvements de doigt) durait au total 750 ms ; chaque cercle, représentant chacun un doigt, était colorée l'espace de 150 ms. Le délai entre la présentation de la séquence et l'instruction d'exécution était pseudo-aléatoire (entre 4 et 10 s). De cette manière, le participant ne pouvait pas anticiper l'exécution du mouvement. Le signal d'exécution (coloration en vert du carré) n'apparaissait pas toujours ; un signal de non-exécution (carré rouge) apparaissait ponctuellement. De cette manière, la préparation était bien séparée de l'exécution. Il était demandé au participant d'exécuter la séquence à son propre rythme, mais lentement, dans le but de différencier les activations électriques dues à chaque mouvement de doigt. De ce fait, le signal d'exécution restait affiché pendant toute l'exécution, et encore 1 s après la fin de l'exécution. Le signal de non-exécution restait quant à lui affiché pendant 3 s. De plus, pour que le participant ne puisse pas non plus anticiper la prochaine instruction de préparation, l'intervalle inter-stimuli était également pseudo-aléatoire (entre 6 et 12 s).

Afin de ne pas trop complexifier l'exécution des séquences, seulement deux séquences différentes ont été intégrées dans le paradigme (séquence (a) : C-Z-X-V-C et séquence (b) : V-C-X-V-Z⁴). Ces deux séquences étaient pratiquées par les participants avant le début de l'acquisition, pour que le sujet se familiarise avec le paradigme ainsi que pour obtenir un maximum de séquences correctement exécutées.

Afin de multiplier le nombre d'événements tout en limitant la taille des fichiers enregistrés, chaque acquisition était constituée de 2 sessions d'enregistrement, avec une pause de quelques minutes entre les deux si le participant le souhaitait. Chaque session durant environ 18 minutes, et compte tenu du temps important de l'installation du matériel (au minimum une heure), il a été décidé de limiter le nombre de session à deux. Dans chaque session, chacune des séquences apparaissait 21 fois (dont 6 fois suivie d'un signal de non-exécution). L'ordre d'apparition des séquences était aléatoire, donc différent pour chaque session.

5.2.4 Méthodes d'analyse des données

Dans cette étude, les données ont été analysées séparément afin de vérifier si les deux types d'imagerie donnaient des activations ou non.

Données d'EEG

Nous avons pu utiliser les programmes préexistants du centre de magnétoencéphalographie (centre MEG) de l'hôpital Pitié-Salpêtrière après changement du format des données EEG⁵. Les données brutes ont tout d'abord été filtrées avec un filtre passe-bande entre 0,2 et 30 Hz, ainsi les fréquences d'intérêt sont conservées, mais les artéfacts lents et celui du courant électrique (60 Hz au Canada⁶) sont retirés et ne perturbent pas le signal. Par la suite, les clignements des yeux ont été repérés grâce à l'électrooculogramme enregistré pendant les acquisitions. Dans la suite des traitements, les événements comportant des clignements des yeux ont été ignorés⁷ afin de ne pas perturber les résultats des analyses.

Les analyses menées successivement sur les données sont :

- une moyenne sur tous les événements (sauf ceux comprenant des clignements d'yeux) pour diminuer le niveau de bruit,

4. Les doigts du participant étaient placés sur les 4 touches de la rangée du bas d'un clavier qwerty, donc l'index sur le V, le majeur sur le C, l'annulaire sur le X et l'auriculaire sur le Z.

5. Le format de BrainAmp a été transformé en format .lena, format spécifique au centre MEG

6. Les données ont été enregistrées au Canada. En France la fréquence du réseau électrique est 50 Hz.

7. Ces clignements d'yeux concernent au maximum une dizaine d'événements, il restait donc a priori suffisamment d'événements pour faire ressortir une activation, et ceci a été confirmé par les résultats obtenus.

- une cartographie des moyennes pour avoir une idée de la zone activée,
- une reconstruction de source afin de localiser plus précisément l'activité.

La moyenne sur tous les événements a été faite en synchronisant tous les événements sur le début de l'exécution. Le paradigme comportant un temps de préparation de durée variable, en se synchronisant sur l'exécution, la moyenne permet d'observer la fin de la préparation : les 3 secondes précédant l'exécution. La durée de la préparation variait entre 4 et 10 s, donc avec cette moyenne, les instants précédents (4 ou 5 s avant l'exécution) ne correspondent pas pour tous les événements à de la préparation. La moyenne à ces instants n'a donc pas de sens. La moyenne a donc été faite entre -4 et +3 s où $t = 0$ s est l'instant du début de l'exécution. Puis des cartographies des signaux d'EEG ont été faites à partir des données moyennées en considérant les positions des électrodes (enregistrées pour chaque sujet). Ces cartographies ont trois dimensions (deux spatiales et une temporelle), et afin de pouvoir expliquer au lecteur les principaux résultats obtenus, nous avons choisi deux instants représentatifs : -1 s pour représenter l'activation de préparation du mouvement, et +65 ms pour celle d'exécution du mouvement.

Enfin, pour la reconstruction de sources, le protocole utilisé a été implémenté dans le logiciel BrainVISA⁸ et utilise un modèle de sources distribuées basé sur l'algorithme de reconstruction de sources de Brainstorm⁹.

Pour la reconstruction de sources, la même IRM anatomique de référence a été utilisée pour tous les sujets. Ainsi les comparaisons entre sujets ont été fortement facilitées.

La représentation de la densité de courant cortical de la reconstruction de sources en quatre dimensions (trois dimensions spatiales et une temporelle) est nettement plus représentative que quelques images avec seulement deux dimensions. Cependant, afin de donner au lecteur une idée des résultats obtenus lors de ces reconstructions de sources, les images de deux hémisphères sont représentées séparément dans ce document. Au niveau temporel, les deux mêmes instants que pour les cartographies ont été choisis (la préparation correspond toujours à -1 s, et l'exécution à +65 ms).

IOD

Lors de l'analyse des données, comme pour l'EEG, toutes les moyennes et estimations du

8. BrainVISA : Schwartz *et al.* (2004); Cointepas *et al.* (2010) <http://www.brainvisa.info>

9. Brainstorm est une bibliothèque Matlab dédiée à l'analyse et à la visualisation des résultats de MEG et d'EEG (Baillet *et al.* (2001a)). Elle contient les éléments nécessaires à la lecture du signal, à l'analyse avec la caractérisation de signal multiple appliquée récursivement (RAP-MUSIC pour «Recursively Applied and Projected Multiple Signal Classification»(Mosher et Leahy (1996))) et au calcul de la densité de courant cortical par norme minimum, ainsi que tous les outils de représentation des données sur IRMa. <http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>

MLG ont été synchronisées par rapport à l'exécution du mouvement. Les phénomènes de préparation apparaissent donc dans les valeurs négatives de l'échelle des temps.

Dans un premier temps, les données ont été filtrées avec un filtre passe-bande entre 0,01 et 0,2 Hz. De cette manière, la plupart des fréquences physiologiques (en particulier la fréquence cardiaque) sont éliminées, tout en conservant les principales fréquences constituant la réponse hémodynamique. Les concentrations $[HbO_2]$ et $[Hb]$ sont ensuite moyennées en se synchronisant sur le début de l'exécution.

Afin de quantifier la réponse hémodynamique enregistrée, nous avons utilisé l'estimation du modèle linéaire général (MLG) présentée au chapitre 3 (p.38). Cependant l'estimation du MLG en synchronisant la réponse hémodynamique sur le début de l'exécution du mouvement permet uniquement de quantifier la réponse au mouvement et non la réponse à la préparation du mouvement. Afin de pouvoir quantifier la réponse à la préparation du mouvement, nous avons réalisé plusieurs estimations en décalant temporellement le vecteur de stimulations. Nous avons effectué toutes les estimations entre -15 et +15 s en décalant le vecteur de stimulations par pas de 1 s. Avec un tel décalage temporel, nous étions sûrs de couvrir largement la préparation et l'exécution. Ce type d'analyse a déjà été décrit dans une publication (Cohen-Adad *et al.* (2007)).

En théorie, afin d'avoir une base complète de dérivées, il faut qu'elle soit composée de toutes les fréquences de sinusoides possibles¹⁰, ce qui dépend de la longueur temporelle des données. Cette base de sinusoides agit comme un filtre passe-bande, puisque toutes les fréquences appartenant à cette base sont considérées alors que les fréquences en dehors de cette base sont ignorées par le modèle. Pour les données de préparation au mouvement, une base complète (avec une fréquence maximale de 0,2 Hz) représentait plus de 300 sinusoides, ce qui est nettement supérieur au nombre de degrés de liberté (30 événements pour chaque session), et risque de donner des résultats incohérents¹¹.

Pour limiter le nombre de dérivées, des fréquences minimale et maximale ont été définies. Ces fréquences limites agissent comme un passe-bande, puisque le modèle ne considère alors que les sinusoides entre ces deux fréquences. Pour que le problème soit correctement conditionné,

10. Pour qu'une base numérique de sinusoides soit complète, elle doit être constituée de toutes les fréquences possible : la plus lente est constituée d'une seule période sur tout le vecteur temporel (fréquence= $1/T$ avec T la durée des données), la suivante d'une période et demi (fréquence= $1,5/T$), et ainsi de suite jusqu'à la fréquence maximale déterminée par l'utilisateur.

11. On peut noter que des estimations avec 300 dérivées peuvent être faites au risque de donner des résultats totalement incohérents. Ces estimations ont néanmoins été faites à pour ces données et les résultats semblaient cohérents (peu différents) avec ceux de l'estimation utilisant seulement 4 dérivées polynomiales et aucune sinusoidale.

nous avons choisi de garder les sinusoïdes entre 0,02 et 0,05 Hz. Avec ces limites, le nombre de sinusoïdes était d'environ 80.

Les estimations avec 300, 80 ou sans sinusoïdes donnaient des résultats similaires, au sens où les valeurs estimées ne différaient que peu (pas plus de 10% de variation d'une estimation à l'autre) et les formes des courbes lors du décalage du vecteur de stimulation restaient les mêmes. C'est pourquoi nous avons choisi de présenter ici seuls les résultats des estimations sans dérives sinusoïdales.

5.3 Résultats

Dans cette section, seuls les résultats du sujet 4 sont montrés. Les autres sujets montrent des résultats peu cohérents entre l'EEG et l'IOD. Les résultats de ces autres sujets sont présentés en annexe A.

Pour le sujet 4, l'exécution des séquences a été parfaite au sens où 100% des séquences ont été correctement exécutées. Le temps de réaction moyen (TDR) entre le signal d'exécution et le premier mouvement était de 0,78 s avec un écart-type de 0,14 s ; le temps d'exécution (TDE) moyen de la séquence était de 2,65 s avec un écart-type de 0,63 s.

Il n'existait pas de différence significative entre les TDR et TDE des séquences (a) et (b) ($TDR_a = 768 \pm 134$ ms, $TDR_b = 801 \pm 155$ ms et $TDE_a = 2631 \pm 660$ ms, $TDE_b = 2676 \pm 617$ ms). En revanche, les données ayant été enregistrées en deux sessions immédiatement successives, il apparaissait une différence entre les TDE des deux sessions : pour la session 1 $TDE_1 = 2109 \pm 287$ ms, alors que pour la session 2 $TDE_2 = 3198 \pm 350$ ms¹². On peut supposer que le participant montrait simplement les premiers signes de fatigue, car pour ce sujet l'acquisition a eu lieu en fin de journée, après une journée de travail. On peut noter que même si les TDR ont légèrement augmenté entre les deux sessions ($TDR_1 = 748 \pm 146$ ms et $TDR_2 = 820 \pm 136$ ms), ils n'étaient pas significativement différents entre les deux sessions.

5.3.1 Données d'EEG

Moyenne des données temporelles

Les résultats ont été approximativement similaires pour les quatre sujets. Les résultats du sujet 4 sont donnés sur la figure 5.5.

Pour ce sujet, les électrodes montrant clairement une activation de préparation sont les

12. D'après un test de Student, les TDE étaient significativement différents avec un intervalle de confiance de 99%.

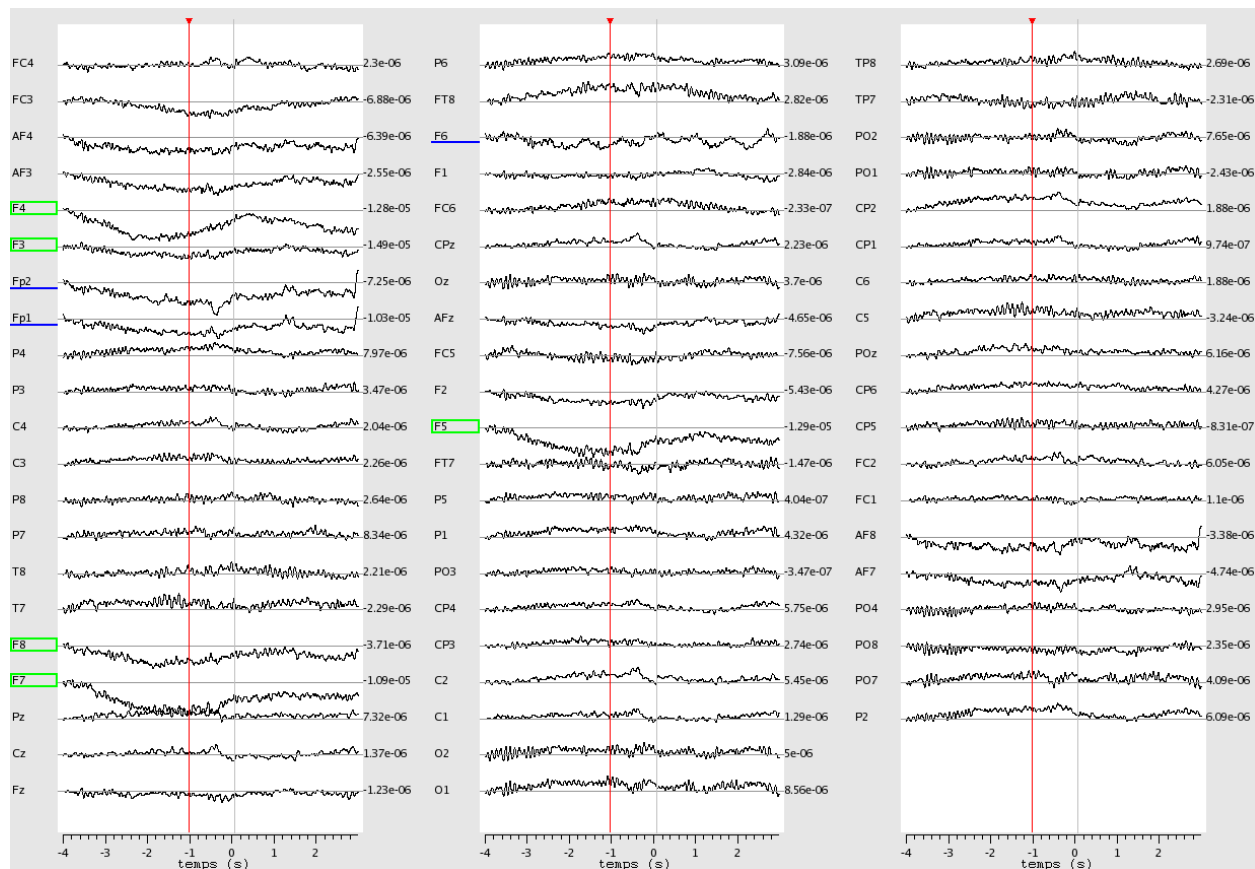


Figure 5.5 Décours temporel de la moyenne des données d'EEG du sujet 4. Pour la moyenne, un filtre passe-bande entre 0,2 et 30 Hz a été appliqué, et les événements comprenant des clignements des yeux ont été ignorés. Le temps 0 correspond au début de l'exécution de la séquence. Le marqueur rouge correspond au temps -1 s, soit l'instant de la préparation du mouvement dans les résultats de cette étude et la ligne verticale grise a été ajoutée pour marquer l'instant d'exécution, soit environ +65 ms. Les électrodes montrant clairement une activation de préparation sont encadrées en vert et les autres électrodes citées dans le texte sont soulignées en bleu. Les valeurs à droite des colonnes sont les potentiels des électrodes correspondantes au temps du marqueur rouge (i.e. instant de la préparation).

électrodes : F3, F4, F7, F8 et F5. Pour toutes ces électrodes, le potentiel possède une valeur fortement négative au temps $t = -1$ s, et après retourne rapidement vers des valeurs absolues moins élevées. Les électrodes Fp1 et Fp2 ont également des potentiels fortement négatifs, cependant, ceux-ci se maintiennent à des valeurs similaires jusqu'après l'exécution. Donc, si ce décours temporel correspond à une activité, alors celle-ci n'est pas directement reliée à la préparation du mouvement, et donc ne nous intéresse pas dans la présente étude.

Les mêmes électrodes du côté gauche (F3 et F7) et droit (F4 et F8) semblent donc montrer des activations similaires, sauf pour l'électrode F6 (symétrique de F5) où le signal était trop bruité pour montrer une activation de préparation nette. Le bruit présent sur F6 n'apparaît pas sur la figure 5.5, car le filtre a retiré une grosse partie du bruit. Lors de l'enregistrement, l'impédance de F6 était élevée (supérieure à 10 M Ω), car la fibre optique introduite dans cette électrode la faisait légèrement bouger. Les données brutes ont clairement montré que le signal de cette électrode était plus bruité que les autres.

Ce sujet montre une activation bilatérale relativement symétrique sur les deux hémisphères. Ces changements lors de la préparation correspondent à des activations toniques. Pour les activations phasiques lors du mouvement, la synchronisation (l'enfoncement des touches du clavier) n'est pas suffisamment précise pour faire apparaître ce type d'activation. Pour cela un électromyogramme (EMG) aurait été nécessaire pour déterminer avec précision l'instant exact de l'exécution. Dans cette étude, nous nous intéressons à la préparation du mouvement, c'est pourquoi nous n'avons pas enregistré d'EMG. La partie du signal précédant l'exécution ne correspond a priori qu'à l'activation de préparation au mouvement et non à l'activation de mouvement. Cependant, le marqueur temporel correspondant à l'enfoncement de la touche du clavier, il est probable que le mouvement commence quelques millisecondes avant le marqueur temporel. Néanmoins étant donné les temps de réaction enregistrés, il apparaît que 1 s avant le début de l'exécution, l'instruction n'était pas encore apparue, donc le sujet était encore en phase de préparation du mouvement.

Selon les sujets, l'amplitude de la préparation pouvait changer, et les électrodes montrant cette préparation n'étaient pas exactement les mêmes (par exemple le sujet 2 montrait des activations plus postérieures, sur les électrodes FC en particulier). Parmi les quatre sujets, un ne montrait pas d'activité de préparation en EEG.

Cartographie

Les cartographies des moyennes des signaux d'EEG sont toutes apparues cohérentes avec les décours temporels observés précédemment.

Par exemple, pour le même sujet 4, la cartographie de la préparation, environ 1 s avant

l'exécution, est représentée sur la figure 5.6. Cet instant correspond bien à un instant où l'instruction d'exécution n'était pas encore apparue, donc l'activation représentée en haut de la figure 5.6 ne correspond qu'à l'activation de préparation, et celle en bas de cette figure correspond à l'activation d'exécution.

Sur le haut de cette figure (préparation), il semble que plusieurs sources d'activation ressortent, réparties sur la tête entière, correspondant à des activations bilatérales. Néanmoins, le côté droit (côté contralatéral) semble activé de manière plus intense que le côté gauche. En particulier, on peut voir que la source la plus intense apparaît autour de FC6 et une source secondaire autour de FC2.

Pour ce qui est de l'instant d'exécution du mouvement, le bas de la figure 5.6 montre les résultats de la cartographie environ 65 ms après le début de l'exécution. Encore une fois sur cette cartographie, comme sur la précédente, il apparaît plusieurs activation sur la tête entière, mais le côté droit semble plus fortement activé. Une source diffuse apparaît encore autour de FC6, F4 et FT8.

Les cartographies montrent des activations plutôt diffuses, c'est pourquoi il est plus intéressant de réaliser une reconstruction de sources afin de voir si les observations sur les cartographies sont dues à des sources également diffuses ou non.

Reconstruction de sources

La figure 5.7 présente l'hémisphère droit du sujet 4 lors de la préparation du mouvement, i.e. environ 1 s avant l'exécution. Cette figure montre l'énergie des courants corticaux des principales sources reconstruites pour les régions d'intérêt montrées en bleu sur les fenêtres de gauche de cette figure. Le pôle positif, comme le pôle négatif est au niveau de la limite entre les aires 8 et 9 de Brodmann, correspondant aux cortex prémoteur associatif et préfrontal dorsolatéral. Les deux pôles de courants positif et négatif montrent des similitudes dans le décours temporel de l'énergie des sources : leur énergie augmente à partir de 3 s avant l'instruction d'exécution et commence à diminuer à partir de 1 s avant l'instruction d'exécution. Pour le pôle négatif, l'énergie est déjà quasiment revenue à 0 au moment de l'exécution, alors que pour le pôle positif, le niveau de l'énergie reste encore supérieur (environ 6×10^{-20} J) lors de l'exécution.

Pour l'hémisphère gauche, la reconstruction de sources correspondant à la préparation est représentée sur la figure 5.8. Comme pour l'hémisphère droit, il existe plusieurs pôles d'énergie significatifs. Cette figure ne montre que les deux principaux pôles, i.e. dont l'énergie est la plus grande lors de la préparation, qui se trouvent dans le cortex prémoteur (aire 6 pour le pôle positif, et aire 8 pour le pôle négatif). Ces deux pôles montrent des similitudes au niveau des

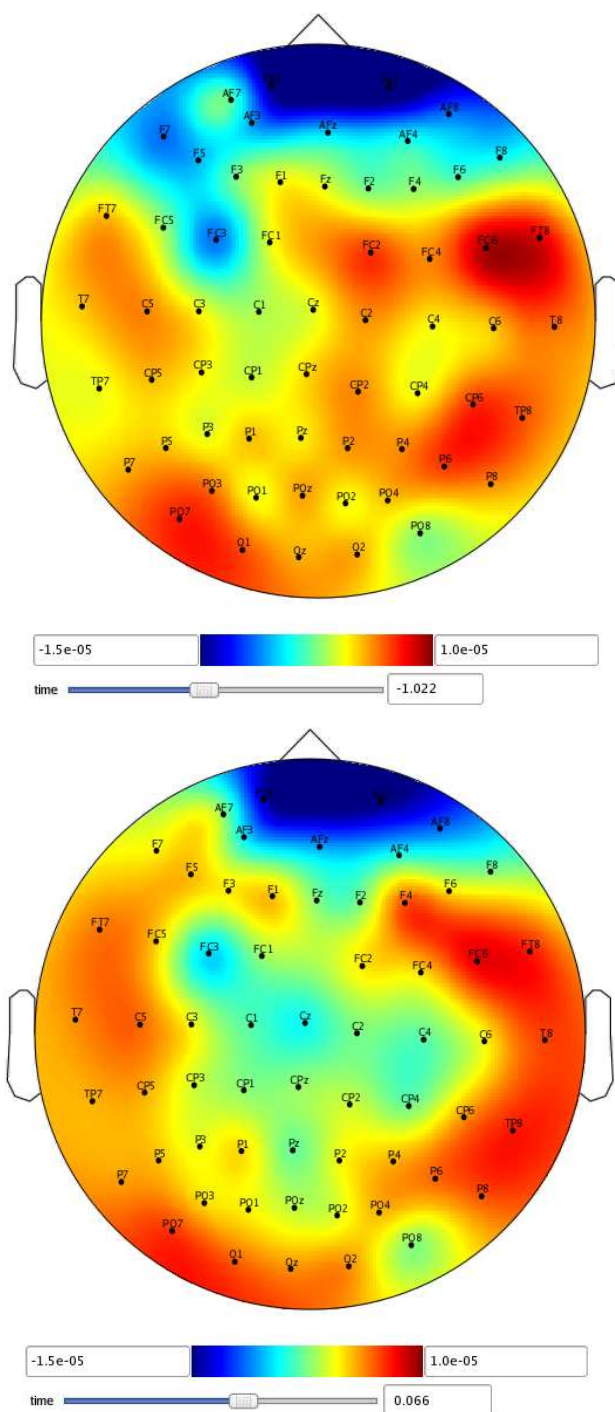


Figure 5.6 Cartographies de l'EEG moyenné du sujet 4 lors de la préparation (en haut, 1,022 s avant l'exécution) et de l'exécution (en bas, environ 66 ms après le début de l'exécution) du mouvement. Les données moyennées sont représentées sur ces cartographies. Les deux cartographies sont représentées avec la même échelle de couleurs (représentée au dessous de chaque cartographie).

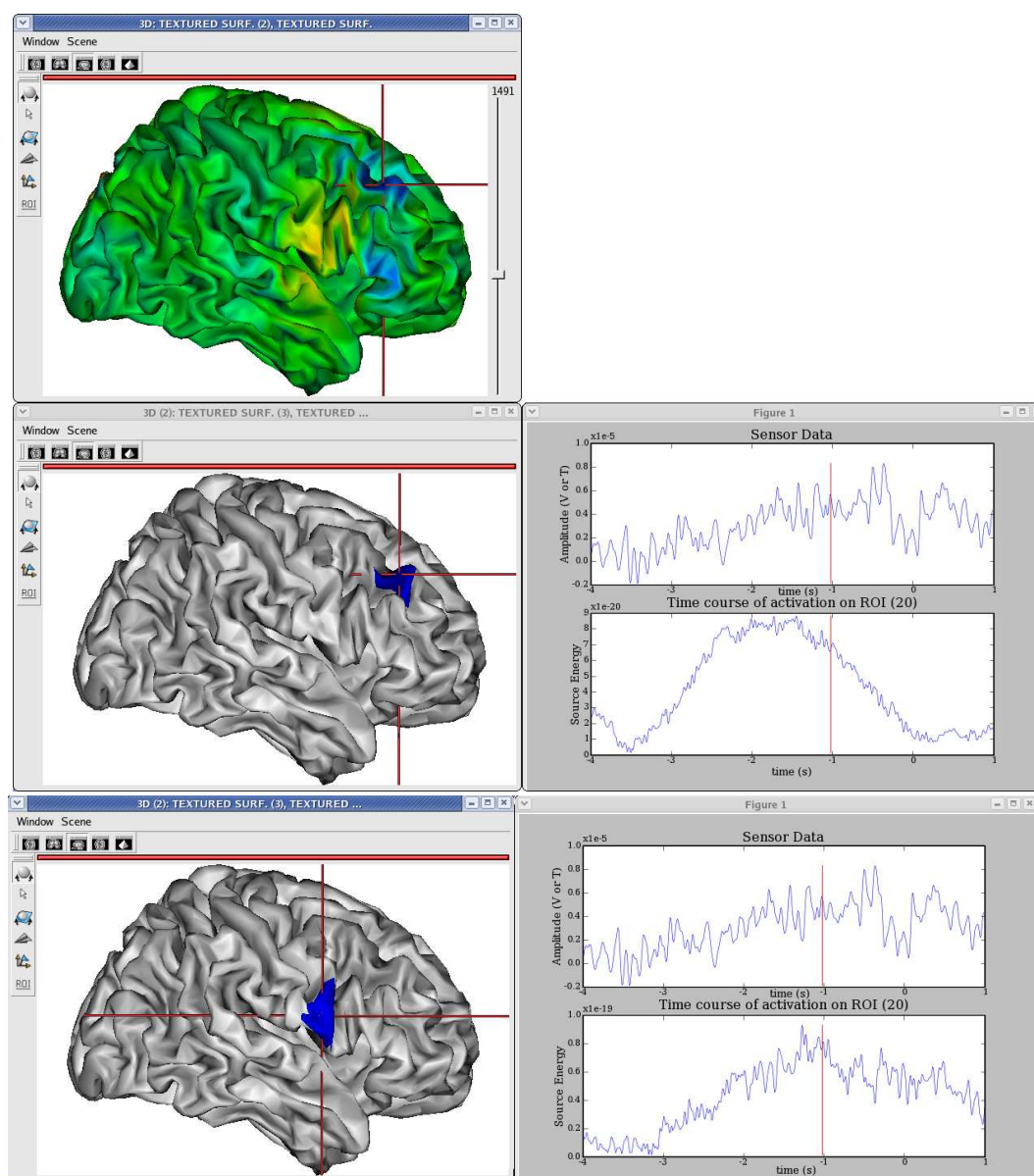


Figure 5.7 Représentation de la densité de courant cortical de la reconstruction de sources de l'hémisphère droit du sujet 4. La fenêtre en haut à gauche représente les signaux issus des sources reconstruites au niveau du cortex lors de la préparation du mouvement (environ 1 s avant l'exécution). Les deux fenêtres à gauche (au milieu et en bas) représentent en bleu les régions d'intérêt considérées (dans les aires 8 et 9 de Brodmann). Les fenêtres de droite représentent le déroulé temporel de l'électrode choisie comme référence, FC2 (en haut, «Sensor Data»), et la puissance des sources de la région d'intérêt correspondante (en bas). Dans les déroulés temporels, la barre verticale rouge montre l'instant considéré, ici la préparation à -1 s. La valeur 0 de l'échelle temporelle correspond à l'exécution de la séquence.

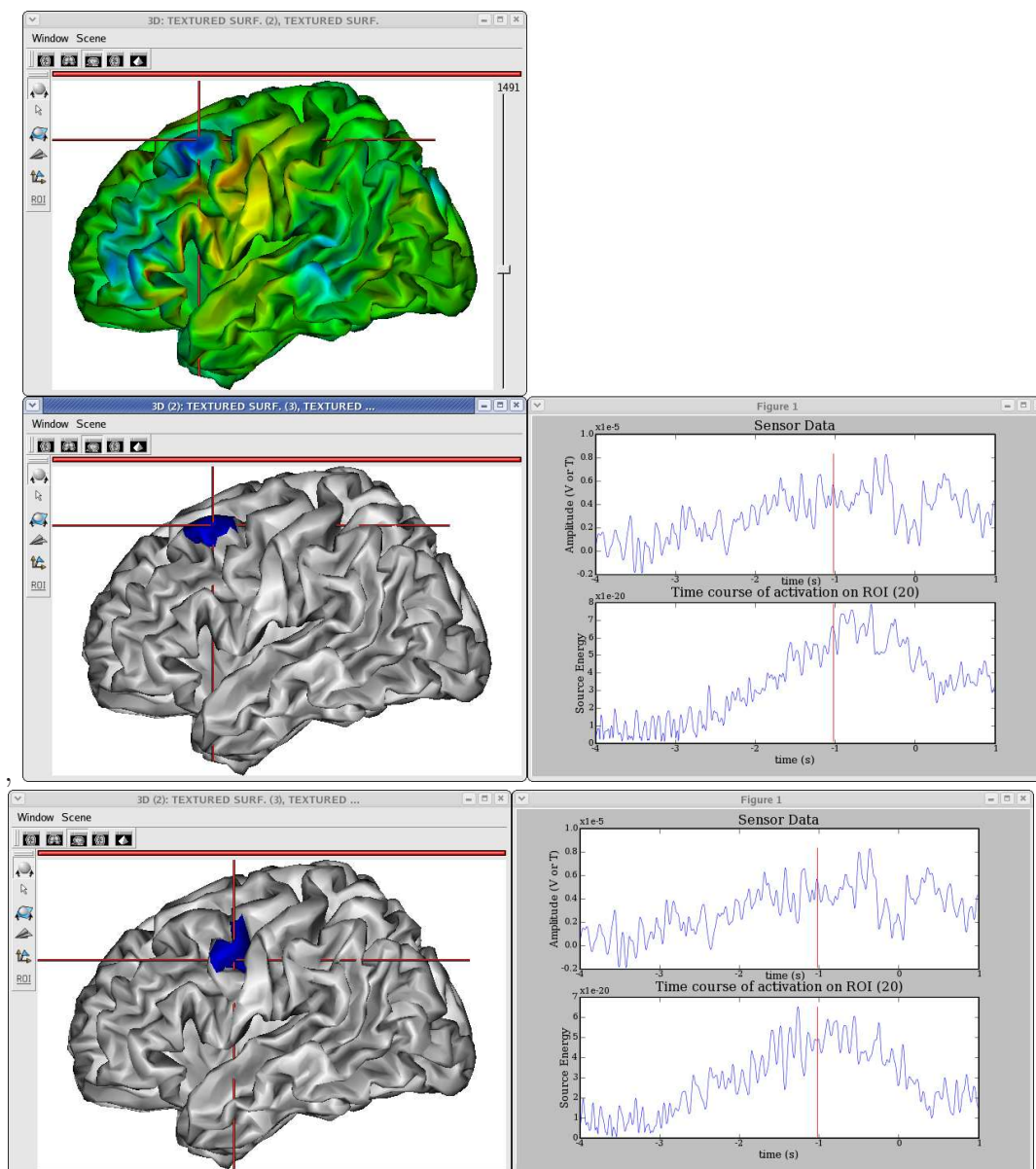


Figure 5.8 Représentation de la densité de courant cortical de la reconstruction de sources de l'hémisphère gauche du sujet 4. La fenêtre en haut à gauche représente les signaux issus des sources reconstruites au niveau du cortex lors de la préparation du mouvement (environ 1 s avant l'exécution). Les deux fenêtres à gauche (au milieu et en bas) représentent en bleu les régions d'intérêt considérées (respectivement dans les aires 8 et 6 de Brodmann). Les fenêtres de droite représentent le dérouls temporel de l'électrode choisie comme référence, FC2 (en haut, «Sensor Data»), et celui de la puissance des sources de la région d'intérêt correspondante (en bas). Dans les dérouls temporels, la barre verticale rouge montre l'instant considéré, ici la préparation à -1 s. La valeur 0 de l'échelle temporelle correspond à l'exécution de la séquence.

décours temporels des énergies des sources : de la même façon que pour l'hémisphère droit, les énergies des sources de l'hémisphère gauche commencent à augmenter environ 3 s avant l'exécution, cependant cette augmentation est moins rapide que dans l'hémisphère droit. Le maximum de ces énergies est atteint environ 1 s avant l'exécution, puis ces énergies diminuent jusqu'à se stabiliser environ 0,2 s après l'exécution. Le niveau atteint après l'exécution reste supérieur au niveau avant la préparation (entre -4 et -3 s).

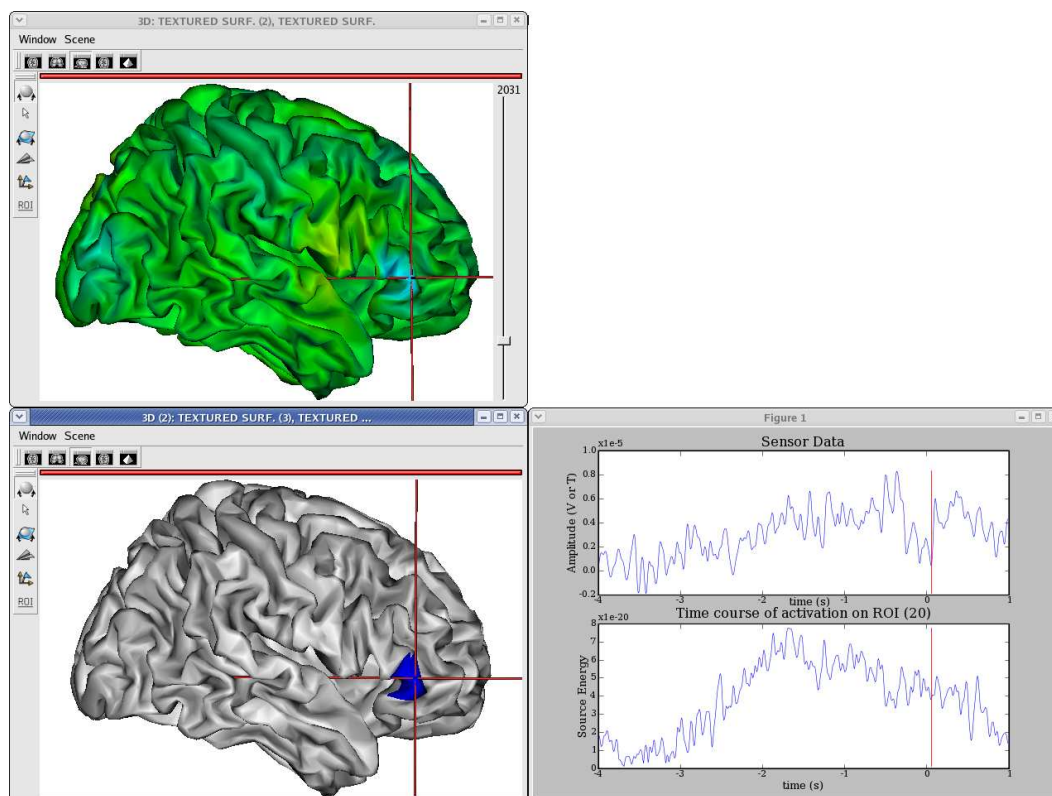


Figure 5.9 Représentation de la densité de courant cortical de la reconstruction de sources de l'hémisphère droit du sujet 4. La fenêtre en haut à gauche représente les signaux issus des sources reconstruites au niveau du cortex lors de l'exécution du mouvement (environ 65 ms après l'exécution). La fenêtre en bas à gauche représentent en bleu la région d'intérêt considérée, dans l'aire de Brodmann 46. La fenêtre de droite représente le déroulé temporel de l'électrode choisie comme référence, FC2 (en haut, «Sensor Data»), et celui de la puissance des sources de la région d'intérêt correspondante (en bas). Dans les déroulés temporels, la barre verticale rouge montre l'instant considéré, ici l'exécution à +65 ms. La valeur 0 de l'échelle temporelle correspond à l'exécution de la séquence.

Lors de l'exécution, i.e. environ 65 ms après l'exécution, l'hémisphère droit (cf. figure 5.9) ne montre que des pôles avec un maximum d'énergie faible (par rapport aux autres pôles

d'énergie observés). Un seul pôle est mis en évidence sur la figure 5.9, il se situe vraiment en avant des cortex moteur et même prémoteur, dans le cortex préfrontal dorsolatéral (aire de Brodmann 46). Il montre un décours temporel d'énergie intéressant, puisque l'énergie commence à augmenter environ 3 s avant l'exécution, jusqu'à atteindre un maximum environ 1,8 s avant l'exécution, puis diminue lentement jusqu'à l'exécution de la séquence, et retourne enfin au niveau de base.

Pour l'hémisphère gauche, comme pour la préparation, l'exécution montre deux principaux pôles d'activité (cf. figure 5.10) situés aux mêmes endroits que lors de la préparation c'est-à-dire dans le cortex prémoteur (dans les aires 6 et 8). Les décours temporels des énergies de ces sources sont exactement les mêmes que ceux décrits précédemment (pour la figure 5.8).

5.3.2 Données d'IOD

Pour les données d'IOD, deux types d'analyses ont été faites : la moyenne sur tous les événements (précédée d'un filtrage), et une estimation bayésienne du MLG (avec un décalage temporel du vecteur de stimulation).

Moyenne des données

Pour le sujet 4, les résultats des moyennes pour les paires courtes sont présentées sur la figure 5.11. On peut noter que pour ce sujet, les paires les plus courtes font entre 2,7 et 3,8 cm de long.

Sur cette figure, il semblerait que les paires 7 et 13 soient activées de manière importante. Les paires 8 et 14 montrent également une activation, mais d'amplitude moins élevée (environ 3×10^{-7} mol.L⁻¹ pour les paires 8 et 14, par rapport à 7×10^{-7} et 10×10^{-7} mol.L⁻¹ respectivement pour les paires 7 et 13).

On peut noter sur cette figure que les concentrations des paires 13 et 14 oscillent beaucoup, i.e. une fréquence autour de 0,13 Hz est très forte par rapport aux autres fréquences. Cependant, filtrer cette fréquence reviendrait à filtrer une partie de la réponse hémodynamique. Pour la paire 13 à l'instant de l'exécution, la concentration en HbO₂ augmente clairement, et celle en Hb diminue, ce qui correspond bien à une réponse hémodynamique.

Sur la figure 5.11, on peut également observer que l'activation de la paire 7 semble débiter avant le début de l'exécution. La concentration en HbO₂ devient positive environ 3,5 s avant l'exécution, et la concentration en Hb devient négative 2 s avant l'exécution. Cette activation débutant avant l'exécution réelle de la séquence est peut-être reliée à la préparation du mouvement.

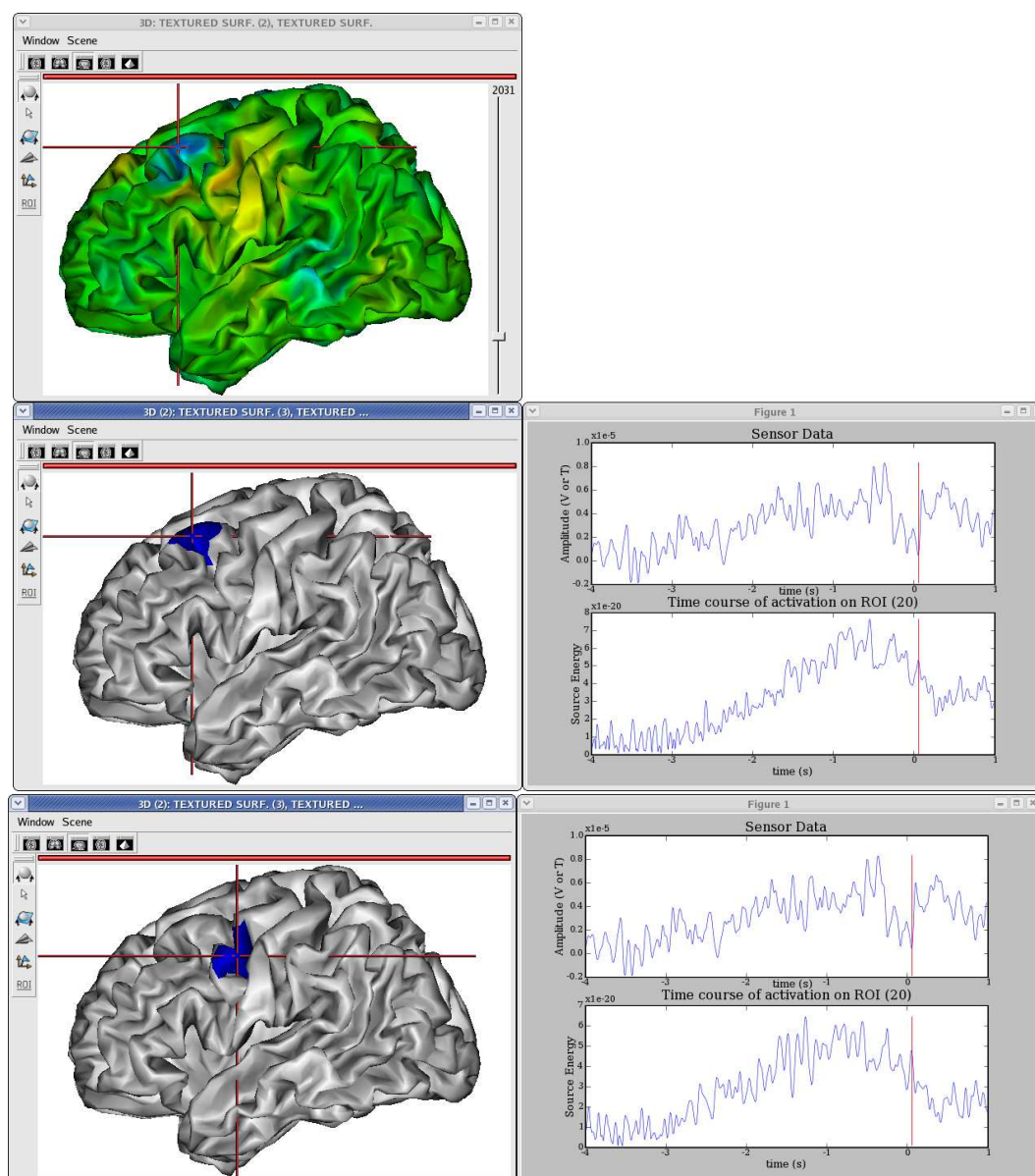


Figure 5.10 Représentation de la densité de courant cortical de la reconstruction de sources de l'hémisphère gauche du sujet 4. La fenêtre en haut à gauche représente les signaux issus des sources reconstruites au niveau du cortex lors de l'exécution du mouvement (environ 65 ms après l'exécution). Les deux fenêtres à gauche (au milieu et en bas) représentent en bleu les régions d'intérêt considérées (dans les aires 6 et 8 de Brodmann). Les fenêtres de droite représentent le dérouls temporel de l'électrode choisie comme référence, FC2 (en haut, «Sensor Data»), et celui de la puissance des sources de la région d'intérêt correspondante (en bas). Dans les dérouls temporels, la barre verticale rouge montre l'instant considéré, ici l'exécution à +65 ms. La valeur 0 de l'échelle temporelle correspond à l'exécution de la séquence.

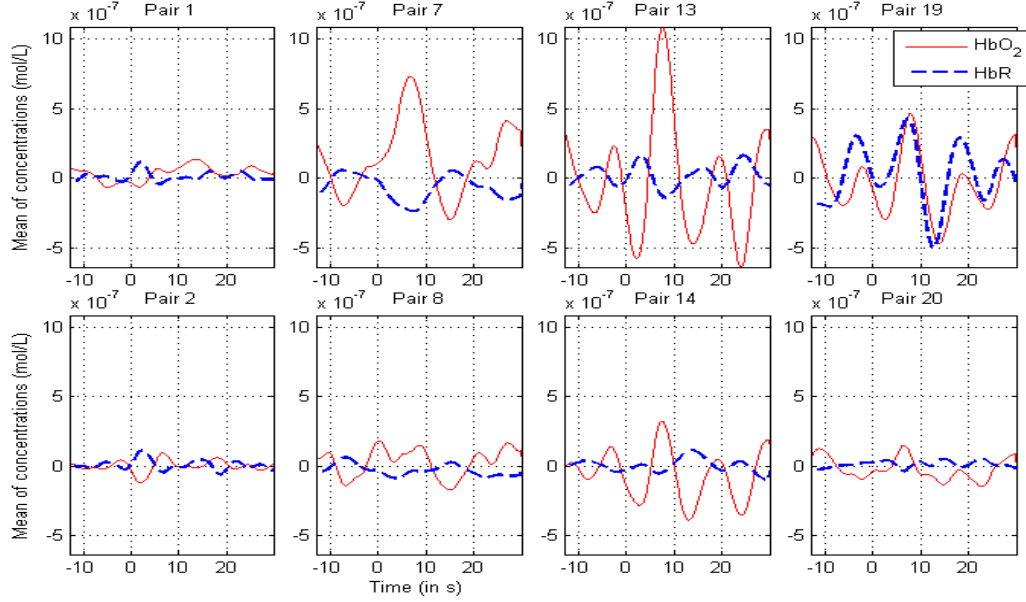


Figure 5.11 Moyennes des concentrations sanguines pour les paires courtes du sujet 4. Les données ont été filtrées entre 0,01 et 0,2 Hz. Les concentrations en HbO_2 sont représentées en rouge, et celles en Hb en pointillés bleus. Sur l'échelle temporelle, l'abscisse 0 correspond au début de l'exécution de la séquence.

Estimation du modèle linéaire général

Les résultats sont présentées en figure 5.12 pour les deux enregistrements du sujet 4.

La figure 5.12 présente toutes les estimations du MLG en décalant le vecteur de stimulations par pas de 1 s entre -15 et +15 s. Le temps $t = 0$ s correspond au premier mouvement effectué (i.e. première touche enfoncée par le sujet).

Sur cette figure, on peut remarquer que les valeurs de concentrations estimées par le MLG, $\hat{\beta}$, pour les paires 7 et 13 ont des allures semblables pour les deux acquisitions, et montrent toutes deux une activation, i.e. un $\hat{\beta}$ maximum positif pour $[\text{HbO}_2]$ proche de $t = 0$ s en même temps qu'un $\hat{\beta}$ minimum négatif pour $[\text{Hb}]$. On peut même observer que la paire 7 montre des extrêma légèrement avant (à environ -1 s pour $[\text{Hb}]$ et pour $[\text{HbO}_2]$ dans les deux acquisitions) la paire 13 (environ +1 s pour $[\text{Hb}]$ et 0 s pour $[\text{HbO}_2]$ dans la première acquisition, et dans la seconde +2 s pour $[\text{Hb}]$ et +1 s pour $[\text{HbO}_2]$).

Les intensités des extrêma sont du même ordre de grandeur pour les deux acquisitions des la paire 7, avec un rapport $|\hat{\beta}_{\text{HbO}_2}/\hat{\beta}_{\text{Hb}}|$ de 4,0 pour la première acquisition et 2,8 pour la

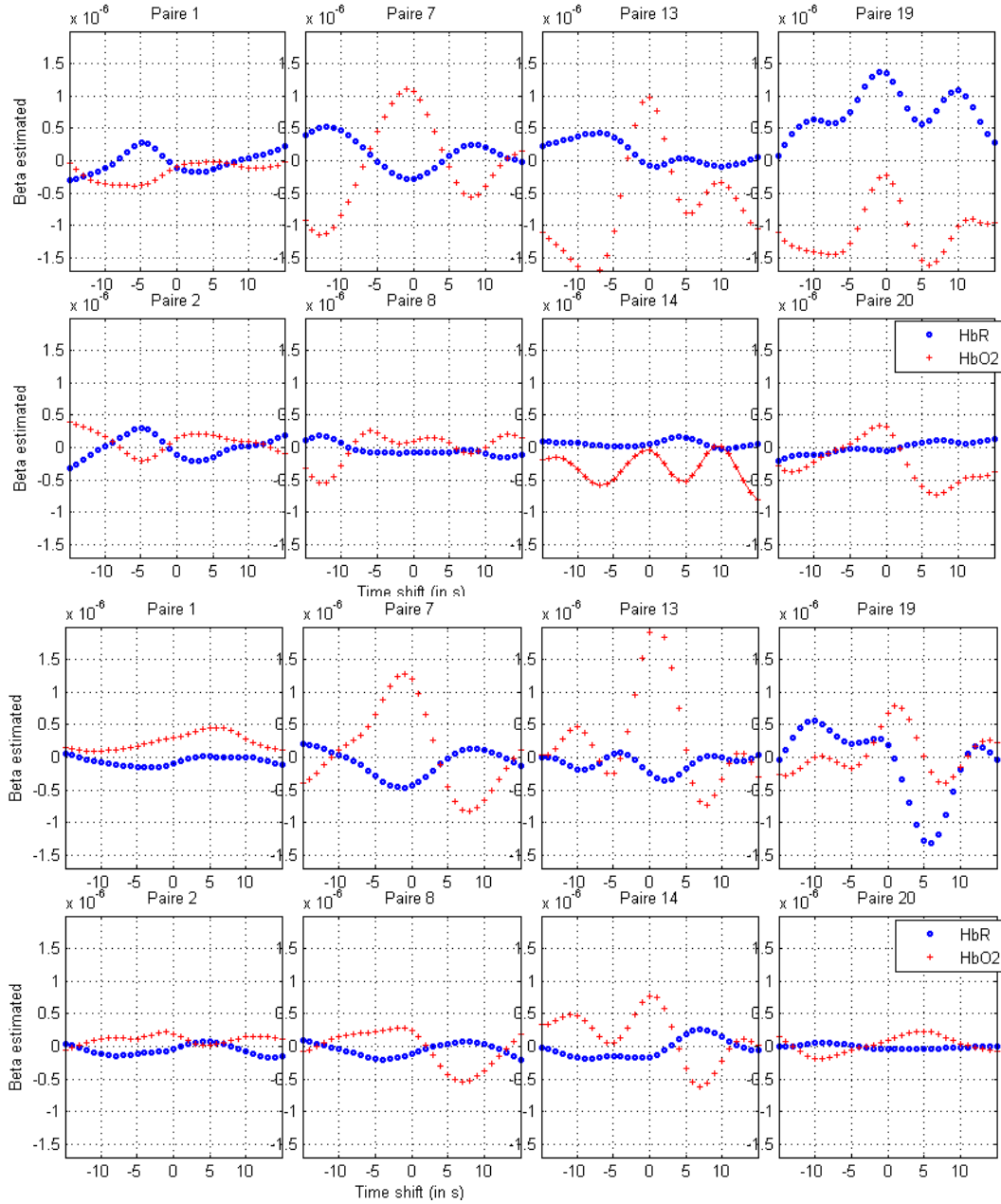


Figure 5.12 Estimations du MLG du sujet 4 pour les deux acquisitions autour de l'exécution, avec un décalage temporel des stimulations entre -15 et +15 s. La valeur du décalage temporel est donné en abscisse : la valeur de 0 s correspond à une synchronisation avec l'exécution. Les estimations de $[\text{HbO}_2]$, $\hat{\beta}_{\text{HbO}_2}$, sont représentées par des croix rouges, et celles de $[\text{Hb}]$, $\hat{\beta}_{\text{Hb}}$, par des ronds bleus. La partie du haut (les deux rangées de fenêtres du haut) représente les estimations ($\hat{\beta}$) de la première session et la fenêtre du bas celle de la seconde session.

seconde. Pour la paire 13, l'intensité du maximum de $|\hat{\beta}_{\text{HbO}_2}|$ passe du simple au double entre la première et la seconde acquisition, et celle du minimum en $\hat{\beta}_{\text{Hb}}$ passe du simple au triple. Le rapport $||\hat{\beta}_{\text{HbO}_2}/\hat{\beta}_{\text{Hb}}|$ reste dans les deux cas beaucoup plus élevé que pour la paire 7 : 9,8 pour la première acquisition et 5,7 pour la seconde.

La paire 8 montre également une légère activation, mais avec des $\hat{\beta}$ nettement moins élevés que pour les paires 7 et 13 : pour la paire 8 $|\hat{\beta}|$ ne dépasse pas 3×10^{-7} .

En dehors de ces paires, les autres paires ne semblent pas montrer de comportement similaires entre la première et la seconde acquisition. On ne peut donc considérer dans aucun cas qu'une de ces paires est activée.

5.4 Discussion

Le but de cette étude était d'observer des activations de préparation au mouvement lors d'acquisitions simultanées d'EEG et d'IOD. Les enregistrements de données ont été faits simultanément avec un casque adapté spécialement pour ce type d'acquisition. Lors d'acquisitions préliminaires (résultats non montrés), ce casque a montré qu'il permettait d'enregistrer correctement les données, tant en EEG qu'en IOD.

L'analyse des données a été faite séparément pour l'EEG et l'IOD. Les méthodes d'analyse utilisées pour l'EEG sont des méthodes déjà validées par d'autres (Baillet *et al.* (2001b,a)). Pour l'IOD, l'analyse par moyennage est couramment utilisée (Obrig *et al.* (2000b); Boas *et al.* (2001a)), et l'analyse par estimation du MLG a d'ors et déjà été validée (Cohen-Adad *et al.* (2007)).

Le système d'acquisition d'IOD ne possédait pas suffisamment de fibres optiques pour permettre d'imager les deux hémisphères du cerveau du participant. Or les données d'EEG faisaient ressortir des activations électriques dans les deux hémisphères que ce soit simplement avec les moyennes des signaux, les cartographies ou les reconstructions de sources. Le mouvement était exécuté seulement avec la main gauche, et l'activation apparaissant en EEG est bilatérale, ceci étant cohérent avec de précédentes études (Gerardin *et al.* (2004); Cunningham *et al.* (2005); Elsinger *et al.* (2006)).

Dans les résultats, il ressort que les deux séquences avaient une complexité similaire : le temps de réaction (TR) et le temps d'exécution (TE) ne diffèrent pas significativement d'une séquence à l'autre. Ceci nous permet de justifier le fait que l'analyse de données n'ait pas

différencié les deux séquences.

Les reconstructions de sources de l'EEG permettent de situer les activations de préparation du mouvement dans les cortex prémoteur latéral et prémoteur associatif, mais également dans le cortex préfrontal dorsolatéral droit. Dans une étude par IRMf (Gerardin *et al.* (2004)), lors d'une tâche de préparation au mouvement, il a déjà été trouvé des activations dans le cortex préfrontal dorsolatéral gauche pour des mouvement effectués de la main droite. Les résultats de la reconstruction de sources sont donc parfaitement en accord avec les résultats de cette étude (Gerardin *et al.* (2004)).

Les résultats d'IOD montrent une activation sur les paires 7 et 13. Ces paires correspondent respectivement aux électrodes C2-C4 et FC2-FC4. Quant à l'analyse de l'EEG, Le moyennage tend à faire ressortir en particulier les électrodes F4, F6, F8, ainsi que leurs symétriques du côté droit ; alors que les cartographies montrent une activation plus intense du coté droit : autour de FC6 pour le mouvement et sa préparation, et autour de FC2 pour la préparation uniquement. L'électrode FC2 correspond en IOD à la paire 13, donc les activités détectées en EEG et en IOD sont cohérentes.

La paire 7 (entre les électrodes C2-C4) est plus postérieure que la paire 13, on peut donc faire l'hypothèse que la paire 7 fait ressortir l'activité liée au mouvement, alors que l'activité de la paire 13 correspond plus à l'activité de préparation. Or l'activité électrique liée au mouvement ne ressort pas dans les données d'EEG, on ne peut donc pas faire de corrélation entre les activités électrique et hémodynamiques liées au mouvement.

De plus, l'EEG a montré que la préparation du mouvement commençait en moyenne 3 s avant l'exécution. Il est difficile de ne pas mettre en relation ce temps avec le début de l'activation de la paire 7 en IOD, soit 3 s avant l'exécution. Le début de l'activation est moins abrupt que le reste de l'activation, les trois premières secondes de cette activation pourraient correspondre à la préparation du mouvement. Cependant, il serait nécessaire de répliquer cette expérience sur plusieurs sujets afin de confirmer cette hypothèse.

Les figures de ce chapitre ne présentent que les résultats du sujet 4, qui est le seul montrant une certaine cohérence entre les activations observées en EEG et en IOD. Les autres sujets n'ont montré aucune activation cohérente entre une électrode et les paires d'IOD correspondantes, en particulier à cause de l'IOD qui ne montrait aucune activation nette. Pour deux autres sujets, les sources reconstruites apparaissaient dans des zones du cerveau légèrement plus postérieures. Ces différences de localisation sont probablement dues aux différences individuelles, mais aussi à de légères différences dans le recalage entre la position des électrodes pour chaque sujet et l'IRM anatomique de référence utilisée. De plus, sur ces trois

sujets, un ne semblait pas montrer non plus d'activité de préparation en EEG.

D'après de précédentes expériences en IOD, les mouvements de la main entière montraient des activations fortes et claires, or dans la présente expérience, les mouvements effectués étaient simplement de taper sur les touches d'un clavier. Le mouvement en lui même étant de moins grande amplitude, il semble logique que la réponse hémodynamique reliée soit moins intense. D'autre part, nous demandions aux participants d'effectuer les séquences lentement (en espérant au départ différencier le mouvement de chaque doigt en EEG), mais il semble qu'en IRMf, la réponse BOLD soit d'autant plus forte que le rythme de mouvement des doigts est rapide et soutenu (Jancke *et al.* (2006)). Pour poursuivre cette étude, il serait donc bon de demander aux participants d'effectuer les séquences rapidement et plusieurs fois d'affilée, afin d'avoir une réponse hémodynamique forte à l'exécution.

5.4.1 Conclusions : améliorations à apporter au système

Pour le sujet 4, les acquisitions d'EEG et d'IOD semblent cohérentes spatialement. Cependant, les autres sujets ne montrant pas d'activité hémodynamique claire, il a été décidé d'améliorer le système d'acquisition avant de poursuivre l'étude.

En effet, le système d'acquisition peut être amélioré à plusieurs niveaux :

1) Le système d'acquisition d'EEG peut être amélioré afin de diminuer le bruit enregistré : en blindant le connecteur entre le casque et le système d'acquisition Brainamp, le système serait ainsi mieux isolé des ondes électromagnétiques environnantes.

On pourrait limiter les mouvements des fils conducteurs issus du casque et utiliser des câbles ne produisant pas de potentiels dus à la compression de l'isolant (chaque mouvement crée une dérive du signal EEG).

Il faudrait également mieux isoler les fils de chaque électrode individuellement (certains artefacts apparaissent systématiquement sur plusieurs électrodes «voisines» au sens électronique, alors que les électrodes ne sont pas forcément physiquement proches au niveau de la disposition sur le crâne).

2) Concernant le système d'enregistrement d'IOD, le plus gros problème vient de la taille des fibres optiques des détecteurs (fibres de 1 mm de diamètre de cœur). Ces fibres captaient juste assez de lumière pour pouvoir traiter les données, alors qu'il aurait été plus intéressant d'avoir des intensités plus élevées pour réduire les erreurs de calcul des concentrations.

Les fibres ayant un gros diamètre de cœur sont difficiles à manipuler car trop rigides, et leur rigidité les rend difficiles à mettre en place sur le casque EEG. Lors des acquisitions, les fibres avaient tendance à faire bouger les électrodes du casque, et plusieurs vérifications étaient

nécessaires avant de pouvoir commencer une acquisition. Il faudrait utiliser tout un ensemble de fibres de diamètre de cœur plus petit (par exemple 0,3 mm) afin d'obtenir une détection de lumière suffisante tout en gardant la souplesse des fibres plus petites.

D'autre part, les fibres devraient être isolées les unes des autres, car nous nous sommes rendus compte lors d'acquisitions suivantes que la lumière dans les fibres sources passait directement dans les fibres des détecteurs lorsque les fibres se touchaient. Ceci faisait apparaître un niveau d'intensité acceptable voire très bon, alors que la fraction de lumière passant réellement dans le cortex pouvait être minime, voire nulle.

Enfin, en dernier point, le système de fixation des fibres sur le casque EEG devrait être repensé, car le système de fixation est à l'heure actuelle basé sur des bandes auto-agrippantes, et après quelques utilisations manque de rigidité pour maintenir les fibres suffisamment pour qu'elle restent bien perpendiculaires à la surface du crâne.

En outre, pour permettre par la suite d'effectuer des reconstructions sur les données optiques, il serait nécessaire d'utiliser davantage de sources et de détecteurs afin de couvrir une plus grande surface du crâne.

Ce système d'acquisition, même s'il n'était pas parfait, a prouvé qu'il fonctionnait convenablement, car les résultats d'au moins un sujet sur quatre sont cohérents, ainsi que les résultats du premier test préliminaire.

Le chapitre qui suit traite plus précisément des avancées apportées à l'analyse conjointe des données.

CHAPITRE 6

L'estimation bayésienne de la reconstruction d'électroencéphalographie sous une contrainte basée sur la reconstruction d'imagerie optique diffuse

Ce chapitre a fait l'objet d'un article (Chapuisat-Lemay *et al.* (2010)).

6.1 Acquisition en multimodalité : apport de l'IOD dans les acquisitions d'EEG

Les acquisitions en multimodalité permettent d'apporter des informations sur plusieurs phénomènes physiologiques et, lorsque les acquisitions sont faites simultanément, des corrélations au niveau des dynamiques temporelles peuvent être faites.

En raison du mauvais conditionnement du problème inverse de l'EEG, l'IRMf est souvent utilisée comme a priori pour régulariser le problème inverse de l'EEG (Daunizeau *et al.* (2005); Henson *et al.* (2010)). Comparée à ces approches asymétriques, un modèle symétrique a été développé, prenant en compte les couplages ou non de l'activité électrique et du signal BOLD (Daunizeau *et al.* (2007)). D'autres études cherchent également à mieux comprendre la relation entre l'activité électrique et la réponse hémodynamique : lors de stimulations visuelles, les ondes α de l'EEG ont été corrélées avec l'amplitude de la réponse hémodynamique enregistrée par IOD (Koch *et al.* (2008)), ainsi que l'amplitude de celle du signal BOLD de l'IRMf (Moosmann *et al.* (2003)). Néanmoins, les relations entre activité neuronale, activité électrique et réponse BOLD (ou réponse hémodynamique) sont encore discutés (Nangini *et al.* (2008); Liu *et al.* (2010)).

L'enregistrement de l'EEG dans l'aimant de l'IRM n'est pas trivial. En effet, le fonctionnement de l'IRM comporte des changements de gradients de champ magnétique qui provoquent d'importants artéfacts dans le signal d'EEG (pour une revue générale des problèmes d'enregistrement simultané de l'EEG et l'IRMf, voir Ritter et Villringer (2006)). Même si de nombreux progrès ont été faits afin d'améliorer le rapport signal-sur-bruit de l'EEG mesuré dans l'IRM, celui-ci n'est toujours pas optimal aujourd'hui (Vasios *et al.* (2006); Ritter et Villringer (2006); Riera *et al.* (2007); Mantini *et al.* (2007)). En revanche, l'IOD est un enregistrement optique qui n'interfère pas avec l'enregistrement électrique de l'EEG, donc le rapport signal-sur-bruit de l'EEG (RSB_{EEG}) est nettement meilleur en EEG-IOD qu'en EEG-IRMf. De plus, l'IRMf ne donne accès qu'au signal BOLD alors que l'IOD permet d'avoir une vision plus complète de la réponse hémodynamique, en imageant simultanément les concentrations en HbO_2 et HbR .

Ces avantages expliquent que depuis peu de nombreuses recherches sur le couplage neurovasculaire sont faites en EEG-IOD (Franceschini *et al.* (2008); Koch *et al.* (2008); Obrig *et al.* (2002); Rovati *et al.* (2007)), ainsi qu'en MEG-IOD (Mackert *et al.* (2008); Ou *et al.* (2009)). L'EEG-IOD (ou la MEG-IOD) a également l'avantage d'être un système peu contraignant pour le patient, qui peut être amené, le cas échéant, jusqu'au lit du patient ou même être utilisé sur des enfants en bas âge (Roche-Labarbe *et al.* (2007)). L'atteinte du couplage neurovasculaire lors de certaines pathologies (hypertension, Alzheimer d'après Girouard et Iadecola (2006)) est avéré, et l'EEG-IOD est parfaitement adapté pour ce type d'acquisition, car le système peut facilement être transporté jusqu'au lit du patient.

Etant donné l'émergence d'acquisitions doubles EEG-IOD, le développement d'outils d'analyse conjointe est nécessaire. Alors que l'IRMf permet de régulariser le problème inverse de l'EEG, le couplage de l'IOD à l'EEG a pour but d'améliorer le volet quantitatif de la reconstruction des sources EEG. Pour cela, nous proposons d'utiliser un modèle bayésien afin d'utiliser la reconstruction des données d'IOD comme a priori pour la reconstruction de sources de l'EEG. Notre objectif étant de comparer les sources reconstruites aux sources réelles, nous avons développé un environnement de données simulées réalistes et effectué des reconstructions à partir de ces données.

Dans ce chapitre, nous verrons dans un premier temps comment les données ont été simulées tant en IOD qu'en EEG, puis nous expliquerons la reconstruction de l'IOD ainsi que la prise en compte de cette reconstruction en tant qu'a priori pour la reconstruction d'EEG. Les résultats des reconstructions de simulations avec divers niveaux de bruit seront par la suite présentés et discutés.

6.2 Simulation et reconstruction de données

Pour pouvoir comparer les activités originales et les activités reconstruites, des données ont été simulées aussi bien en IOD qu'en EEG. Les problèmes directs (spécifique pour chaque type d'imagerie) ont été utilisés pour simuler des données réalistes, et les problèmes inverses ont permis de reconstruire les activités tant en IOD qu'en EEG.

6.2.1 Problèmes directs : simulations des données

Simulation en imagerie optique diffuse

Le modèle anatomique de tête a été obtenu à partir d'une IRM anatomique. Cette image de résonance magnétique a été segmentée à l'aide de SPM5¹ et FSL² : la peau, l'os, le

1. Wellcome Trust Center for Neuroimaging, UCL, Londres. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>

2. FMRIB Analysis group, Université d'Oxford. <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>

liquide céphalo-rachidien (LCR), la matière grise (MG) et la matière blanche (MB) ont été différenciés. La taille des voxels était de 1 mm isotrope, et les dimensions du volume segmenté étaient $176 \times 240 \times 256$ voxels.

Une configuration de cinq sources et huit détecteurs a été définie pour couvrir le cortex visuel (cf. fig.6.1).

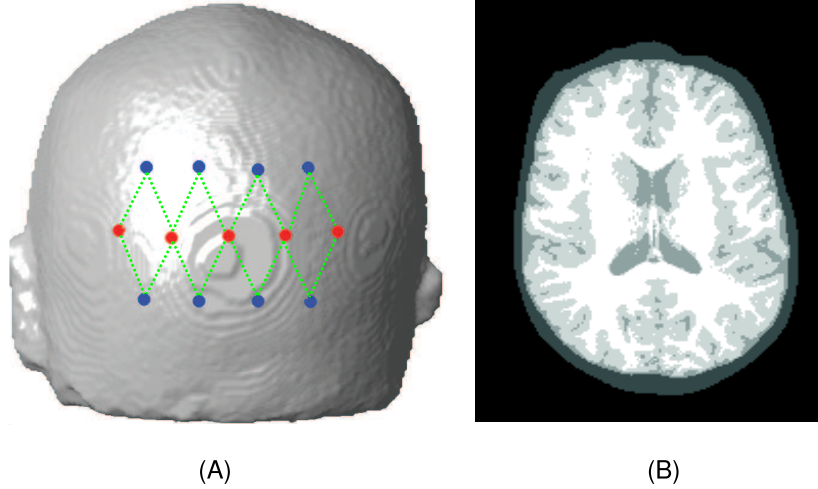


Figure 6.1 Configuration utilisée pour le problème direct de l'IOD. (A) : position des sources (en rouge) et des détecteurs (en bleu) de l'IOD. Les paires source-détecteurs utilisées pour la définition du problème direct de l'IOD sont représentées en pointillés verts. (B) : une coupe axiale du modèle anatomique segmenté.

Cette configuration de sources et de détecteurs nous a permis de créer seize paires source-détecteurs différentes ; Pour chaque paire, la distance entre la source et le détecteur mesurait exactement 30 mm, ce qui est suffisant pour que la lumière pénètre de quelques millimètres dans le cortex (Boas *et al.* (2004a); Dehghani *et al.* (2009)).

Les propriétés optiques de base des tissus ont été définies à partir de (Strangman *et al.* (2003)). Les longueurs d'onde (λ) choisies sont celles utilisées par le système expérimental soit 690 et 830 nm. Le tableau 6.1 résume l'ensemble des propriétés optiques de base utilisées lors de l'implémentation du problème direct. Pour chaque type de tissu et chaque longueur d'onde, le coefficient d'absorption μ_{a0} , le coefficient de diffusion μ_s , le facteur d'anisotropie g et l'indice de réfraction n ont été définis et leurs valeurs sont rassemblées dans le tableau 6.1.

La propagation de la lumière dans les tissus est basée sur l'équation de transport radiatif (3.7) et implémentée numériquement grâce à des simulations de Monte Carlo (Wang *et al.* (1995); Boas *et al.* (2002)). Les simulations de Monte Carlo sont reconnues pour donner

Tableau 6.1 Propriétés optiques de chaque tissu pour la simulation de données. μ_{a0} est le coefficient d'absorption (en cm^{-1}), μ_s est le coefficient de diffusion (en cm^{-1}), g est le facteur d'anisotropie, et n est l'indice de réfraction. Dans les simulations, les propriétés de la matière blanche et de la matière grise ont été considérées comme identiques (Strangman *et al.* (2003)).

	$\lambda = 690 \text{ nm}$				$\lambda = 830 \text{ nm}$			
Tissu	μ_{a0}	μ_s	g	n	μ_{a0}	μ_s	g	n
Peau	0,159	80	0,9	1,4	0,191	66	0,9	1,4
Os	0,101	100	0,9	1,4	0,136	86	0,9	1,4
LCR	0,004	1,0	0,9	1,4	0,026	1,0	0,9	1,4
MB et MG	0,178	125	0,9	1,4	0,186	111	0,9	1,4

des mesures de simulation réalistes (Boas *et al.* (2002); Uludag *et al.* (2002); Heiskala *et al.* (2009)). Deux longueurs d'onde ont été simulées (690 et 830 nm), et aucune modulation de fréquence n'a été ajoutée. Pour obtenir des simulations réalistes, nous avons simulé la propagation de 10^8 photons pour chaque longueur d'onde dans le milieu géométriquement défini dans la figure 6.1, et dont les propriétés optiques sont résumées dans le tableau 6.1. Ce nombre de photons a déjà été utilisé et permet d'obtenir des statistiques satisfaisantes (Wang *et al.* (1995); Boas *et al.* (2002)).

Simulation en électroencéphalographie

Le modèle linéaire suivant permet de relier les données d'EEG, \mathbf{M} , et l'intensité des dipôles, \mathbf{J} :

$$\mathbf{M} = \mathbf{G}\mathbf{J} + \mathbf{E} \quad (6.1)$$

où \mathbf{M} est la matrice des données de dimension $P \times T$ (P est le nombre d'électrodes et T le nombre d'échantillons temporels), \mathbf{G} est la matrice du problème direct de dimension $P \times Q$ (Q est le nombre de dipôles), la matrice \mathbf{J} , de dimension $Q \times T$ est constituée de l'intensité des dipôles (cette matrice sera l'inconnue du problème inverse), \mathbf{E} correspond à la matrice de bruit.

La matrice directe \mathbf{G} a été obtenue à partir d'une méthode d'éléments de frontière (Kybic *et al.* (2005)). Un modèle de tête réaliste à trois couches a été utilisé avec un rapport de conductivité os/cerveau de 1/20. L'élément de la matrice \mathbf{G} de la ligne i et de la colonne j représente la mesure attendue sur l'électrode i pour une activité unitaire du dipôle j .

L'activité d'EEG, simulée comme une activité transitoire à l'aide de trois gaussiennes de différentes amplitudes, correspond à la simulation d'un pic épileptiforme. Le bruit ajouté par la suite ainsi que la position des électrodes correspondent à des données d'EEG enregistrées sur un sujet au repos. Un ensemble de 54 électrodes a été disposé sur la tête du sujet pour

enregistrer un bruit réel.

L'espace des dipôles est un maillage correspondant ici à la surface entre matière grise et matière blanche, et obtenu en segmentant l'IRM anatomique du participant à l'aide du logiciel BrainVISA³. Ce maillage a ensuite été sous-échantillonné pour obtenir une surface constituée de 4 203 sommets et 8 388 faces. Pour simuler les activités d'EEG, deux régions actives ont été définies : dans le cortex occipital droit et dans le cortex frontal gauche. La surface de ces régions était du même ordre de grandeur : 353 mm² pour la région active occipitale et 381 mm² pour celle frontale ; l'amplitude de l'activité générée était uniforme sur toute la région active. Une fois les régions actives définies, la matrice **G** a été appliquée à **J** pour obtenir les mesures au niveau des électrodes.

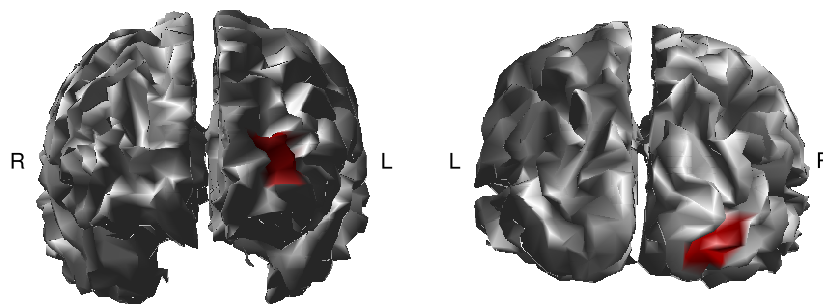


Figure 6.2 Surfaces activées pour simuler les données d'EEG. A gauche : la région active simulées dans le cortex frontal gauche. A droite : la région active simulées dans le cortex occipital droit.

Grâce à deux régions distinctes (représentées sur la figure 6.2), nous avons simulé trois cas différents :

- Une activité unique dans le cortex occipital droit (surface activée représentée à droite sur la figure 6.2) ;
- Une activité unique dans le cortex frontal gauche (représentée à gauche sur la figure 6.2) ;
- Deux activités simultanées : une dans la région occipitale droite et une dans la région frontale gauche.

Dans chaque cas, une fois l'activité simulée suivant le modèle linéaire (eq. (6.1)), différents niveaux de bruit ont été ajoutés. En pratique, le bruit étant réel (enregistré sur un participant) c'est l'amplitude de l'activité simulée qui a été modifiée pour une amplitude du bruit constante

3. BrainVISA : <http://www.brainvisa.info>

afin de simuler les différents niveaux de bruit :

$$\mathbf{M} = \text{RSB}_{\text{EEG}} \cdot \text{Signal}_{\text{sansBruit}} + \mathbf{E} \quad (6.2)$$

où $\text{Signal}_{\text{sansBruit}}$ (équivalent à \mathbf{GJ}) est l'activité simulée sans bruit, et RSB_{EEG} est le rapport signal-sur-bruit. Trois niveaux de bruit différents ont été simulés avec les valeurs de RSB_{EEG} de 2, 0,5 et 0,1. Dans chaque cas, le signal final utilisé était la moyenne de 10 essais avec le même niveau de bruit. L'ensemble des signaux ainsi obtenus est représenté sur la figure 6.3.

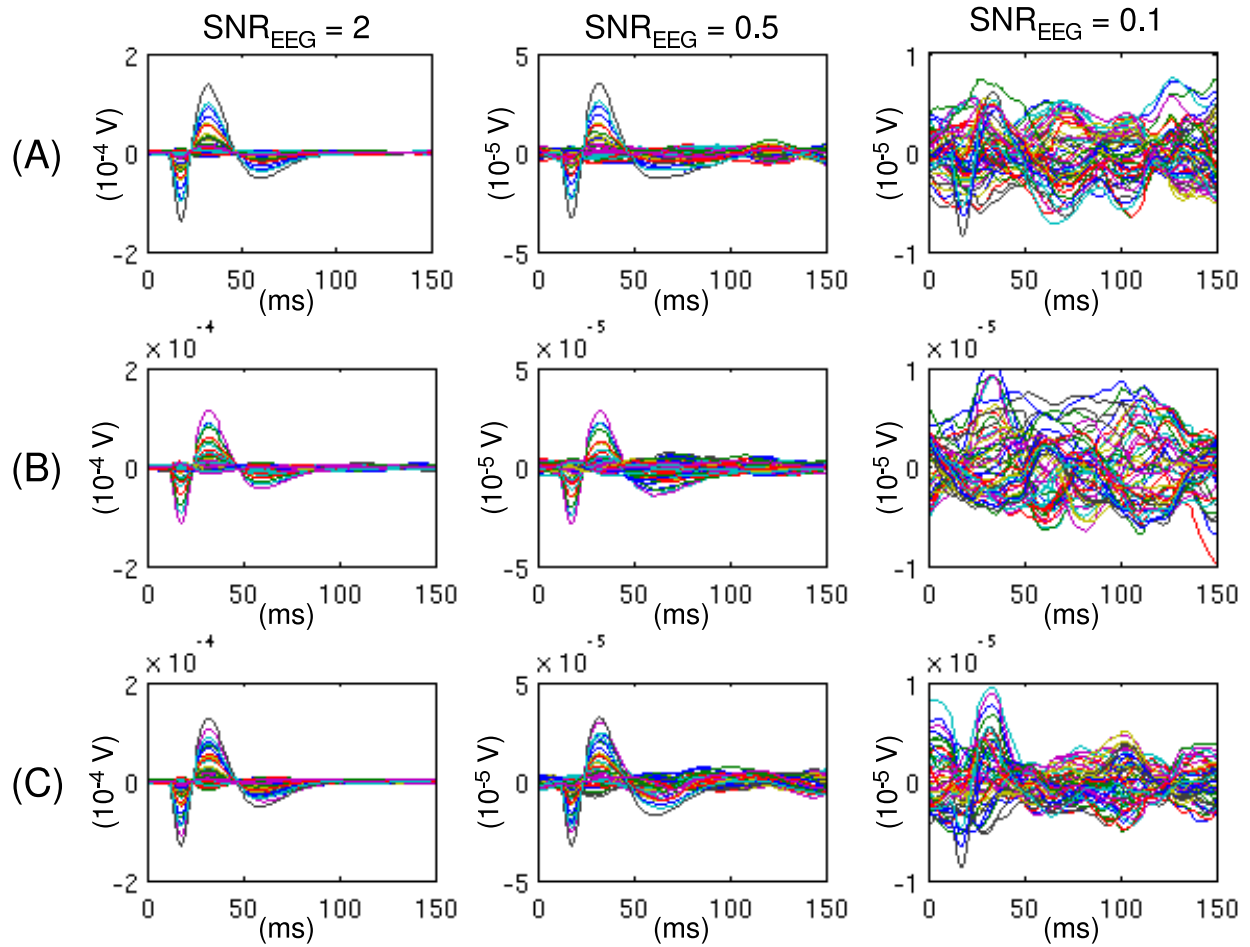


Figure 6.3 Signaux d'EEG simulés. Sur chaque fenêtre les signaux des 54 électrodes sont représentés. Les lignes correspondent aux trois différentes configurations : (A) activité occipitale, (B) activité frontale et (C) les deux activités simultanées. Les colonnes représentent les différents niveaux de bruit : à gauche, un niveau de bruit faible ($\text{RSB}_{\text{EEG}} = 2$), au milieu, un bruit moyen ($\text{RSB}_{\text{EEG}} = 0,5$) et à droite, un niveau de bruit élevé ($\text{RSB}_{\text{EEG}} = 0,1$)

Dans la figure 6.3, les différents niveaux de bruit sont représentés par les différentes colonnes :

- A gauche, le niveau de bruit est très faible ($RSB_{EEG} = 2$). Ceci correspond expérimentalement à une moyenne sur un très grand nombre d'événements, ce qui n'est pas toujours réalisable selon la tâche effectuée par le participant. Ce niveau de bruit peut être réaliste pour une tâche visuelle.
- Au milieu, le niveau de bruit est moyen ($RSB_{EEG} = 0,5$). Ce niveau de bruit est obtenu lorsque le nombre d'événements enregistré est suffisant (quelques dizaines d'événements), quelle que soit la tâche.
- A droite, le niveau de bruit est élevé ($RSB_{EEG} = 0,1$). Dans ce cas, l'observation directe des signaux ne permet pas de déceler une activité quelconque (excepté peut-être dans le cas de la double activité). Ceci est comparable à des signaux bruts d'EEG sans moyenne, c'est-à-dire un signal mono-événementiel.

Configurations des activités simulées en IOD et EEG

En premier lieu, des activités concordantes en IOD et EEG ont été simulées. Les deux activités sont donc localisées au même endroit dans le cortex occipital droit. Les signaux d'EEG simulés dans cette configuration (appelée configuration concordante par la suite) sont représentés sur la figure 6.3(A).

Le second cas simulé est la configuration d'activités discordantes. Dans cette configuration, l'IOD simule une activité dans le cortex occipital droit, alors que les données d'EEG montrent une activité dans le cortex frontal gauche. Les signaux d'EEG correspondant à cette configuration sont représentés sur la figure 6.3(B).

La configuration la plus probable lors d'acquisitions réelles est la configuration partiellement concordante. En effet, les électrodes de l'EEG couvrent systématiquement la totalité de la tête, alors que les optodes de l'IOD sont souvent moins nombreuses et ne peuvent couvrir correctement qu'une partie limitée de la tête. Selon la tâche étudiée en IOD, une région d'intérêt est définie et couverte au mieux par les optodes afin d'obtenir une image la plus précise possible. Lors des simulations, cette configuration a été créée en induisant deux activités concordantes en IOD et en EEG dans le cortex occipital droit, et en ajoutant une seconde activité électrique dans le cortex frontal gauche. Afin de tester notre méthode de reconstruction, nous avons simulé le cas a priori le plus difficile à reconstruire : deux activités électriques parfaitement synchronisées, même si ce cas est exceptionnel. Les signaux d'EEG correspondant à cette configuration sont représentés sur la figure 6.3(C).

6.2.2 Problèmes inverses : reconstruction de données

Reconstruction en imagerie optique diffuse

La région d'activation simulée était définie par une variation du coefficient d'absorption $\Delta\mu_a$ dans cette région. En effet, pendant les activations cérébrales, la variation des concentrations en HbO₂ et HbR induit une variation du coefficient d'absorption (Villringer *et al.* (1993)). Cette variation du coefficient d'absorption a été limitée spatialement aux voxels du cortex uniquement (Strangman *et al.* (2003)). L'amplitude de cette variation a été définie d'après Huppert *et al.* (2006) : $\Delta\mu_a^{690} = -0,0062$ et $\Delta\mu_a^{830} = 0,0155 \text{ cm}^{-1}$ pour $\lambda = 690$ et $\lambda = 830 \text{ nm}$ respectivement. Par la suite, un bruit gaussien a été rajouté pour obtenir des données plus réalistes. Plus spécifiquement, deux types de données d'IOD ont été générées : des données sans bruit, et des données en ajoutant 5% de bruit (rapport bruit-à-signal ou $\text{RBS}_{\text{IOD}} = 5\%$).

La reconstruction de l'absorption a été obtenue en utilisant une méthode d'inversion régularisée (Penrose (1955)).

$$\Delta\mu_a = \mathbf{A}^T(\mathbf{A}\mathbf{A}^T + \gamma\mathbf{B})^{-1} \Delta y \quad \text{où} \quad \mathbf{B} = \text{diag}(\mathbf{A}\mathbf{A}^T + \beta)^{-1/2} \quad (6.3)$$

où \mathbf{A} est la matrice de sensibilité (correspondant au problème direct), Δy est le vecteur de données et β et γ sont des paramètres de régularisation définis pour minimiser les erreurs entre la reconstruction des données et les mesures (Dehghani *et al.* (2009)). Toutes les images reconstruites ont été créées dans un volume de 2 mm de résolution isotrope pour éviter les problèmes dits de «inverse-crime» (Kaipio et Somersalo (2007)), apparaissant lorsque les volumes de simulation et de reconstruction sont identiques. Ensuite, les données reconstruites sont réinterpolées dans le volume original.

Interpolation du volume à la surface

Les données d'IOD sont reconstruites dans le volume anatomique ; or la reconstruction d'EEG se fait sur une surface (la surface entre la matière grise et la matière blanche). Il est donc nécessaire d'interpoler la reconstruction volumique de l'IOD avant de pouvoir l'injecter dans la reconstruction de sources de l'EEG. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser une méthode d'interpolation déjà utilisée en IRMf (Grova *et al.* (2006b)). Un diagramme géodésique de Voronoï est construit à partir de la surface corticale. Chaque cellule de ce diagramme est associée à un sommet de la surface et contient l'ensemble des voxels associés à ce sommet. Ce type d'interpolation est robuste et peu sensible aux petites erreurs d'enregistrement (Grova *et al.* (2006b)). Le schéma de la figure 6.4 représente le principe de l'interpolation effectuée.

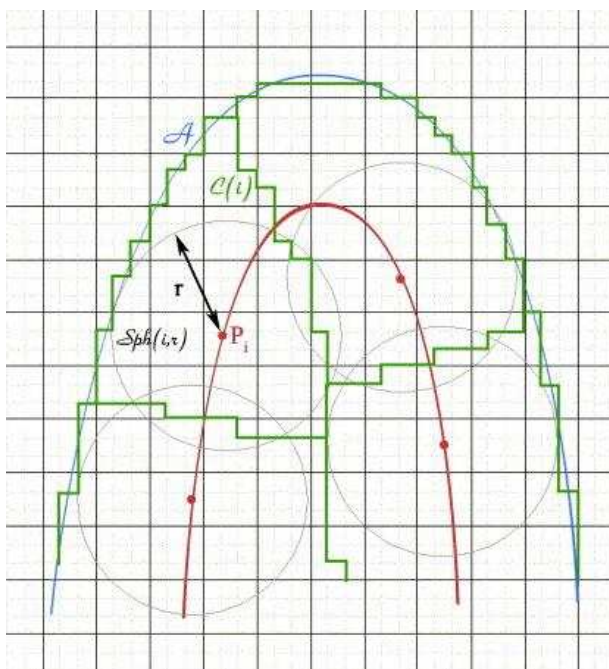


Figure 6.4 Représentation schématique en deux dimensions de l'interpolation du volume du sulcus sur la surface corticale, en utilisant un diagramme géodésique Voronoï ou une sphère locale. La surface corticale du sulcus est représentée en rouge et les points P_i sont les sommets du maillage de la surface, également utilisés les noyaux de l'interpolation. Les lignes bleues indiquent les limites du masque anatomique A . Les voxels utilisés par l'imagerie fonctionnelle sont représentés par la grille continue noire, alors que les voxels de l'imagerie anatomique sont représentés par la grille pointillée. Autour de chaque sommet (P_i) de la surface, la sphère locale $Sph(i, r)$ est représentée par un cercle gris de rayon r , alors que les cellules de Voronoï, définies avec la résolution anatomique, apparaissent en vert. Schéma tiré de Grova *et al.* (2006b).

Il paraît évident d'après le schéma de la figure 6.4 que l'interpolation utilisant un diagramme de Voronoï est nettement plus adapté qu'une interpolation se basant sur une sphère, car dans le second cas, certains voxels ne sont pas pris en compte et d'autres appartiennent à deux sphères différentes⁴. L'interpolation utilisant un diagramme de Voronoï permet donc d'interpoler tous les voxels du masque. Dans notre cas, nous avons considéré que l'IOD ne pouvait imager que la matière grise, un masque de matière grise uniquement a donc été construit. De cette manière, nous avons également ignoré toutes les activité d'IOD reconstruites dans les couches plus externes (comme le LCF ou l'os).

La reconstruction d'IOD est utilisée comme un a priori dans la reconstruction d'EEG, c'est-à-dire que la reconstruction d'IOD peut être vue comme la probabilité qu'un sommet soit activé. Une normalisation de la reconstruction d'IOD était donc nécessaire avant de pouvoir l'injecter dans la reconstruction d'EEG. Pour des problèmes de mise en oeuvre informatique, les sommets ne pouvaient pas avoir une probabilité d'activation nulle, c'est pourquoi nous avons appliqué un poids δ à la reconstruction d'IOD :

$$\mathbf{F} = \mathbf{I}_Q - \delta(\mathbf{I}_Q - \Delta\mu_a^{mesh}) \quad (6.4)$$

où \mathbf{F} est directement la carte de probabilités injectée dans le problème inverse de l'IOD, i.e. la reconstruction d'IOD interpolée sur la surface avec un poids δ . $\Delta\mu_a^{mesh}$ est la reconstruction d'IOD interpolée sur la surface et normalisée. \mathbf{I}_Q est la matrice identité de dimension Q . Le paramètre δ est utilisé pour ajuster le poids de la contrainte d'IOD. Ainsi, pour simuler un modèle de reconstruction sans a priori, ce paramètre était à 0, et à 0,99 pour simuler une contrainte forte.

Reconstruction en électroencéphalographie

Le paramètre à estimer dans le problème inverse est l'intensité des dipôles, \mathbf{J} . Sous une certaine hypothèse H définissant l'a priori utilisé, la loi de Bayes nous permet d'exprimer la fonction de densité de probabilité (FDP) a posteriori de \mathbf{J} comme :

$$p(\mathbf{J}|\epsilon^2, \sigma^2, \mathbf{M}, H) = \frac{p(\mathbf{M}|\mathbf{J}, \sigma^2).p(\mathbf{J}|\epsilon^2, \sigma^2, H)}{p(\mathbf{M}|\epsilon^2, \sigma^2, H)}. \quad (6.5)$$

L'équilibre entre la vraisemblance des données et le poids de l'a priori de l'IOD est obtenu par l'ajout de paramètres appelés «hyperparamètres». Pour écrire l'équation (6.5) nous considérons deux hyperparamètres, σ^2 et ϵ^2 , respectivement liés à la variance du bruit et à celle

4. Les voxels appartenant à deux sphères auraient une influence sur deux sommets différents de la surface.

des sources et mutuellement indépendants. Ces hyperparamètres doivent être estimés afin de quantifier la FDP a posteriori de \mathbf{J} , $p(\mathbf{J}|\epsilon^2, \sigma^2, \mathbf{M}, H)$.

Dans l'équation (6.5), la vraisemblance des données est $p(\mathbf{M}|\mathbf{J}, \sigma^2)$ ⁵, $p(\mathbf{J}|\epsilon^2, \sigma^2, H)$ est la FDP de \mathbf{J} a priori⁶, et $p(\mathbf{M}|\epsilon^2, \sigma^2, H)$ est l'évidence des données⁷.

Pour chaque échantillon temporel, nous considérons que $p(\mathbf{J}|\epsilon^2, \sigma^2, H)$, la FDP de \mathbf{J} a priori, est gaussienne, de moyenne nulle et de covariance $(\sigma^2/\epsilon^2)(\mathbf{L}^{(H)T}\mathbf{L}^{(H)})^{-1}$, où $\mathbf{L}^{(H)}$ est un estimateur laplacien discret dépendant de l'hypothèse H . Sous d'autres hypothèses spécifiques⁸, le théorème de Bayes nous permet d'estimer le maximum a posteriori (MAP), $\hat{\mathbf{J}}$, valeur de \mathbf{J} qui maximise $p(\mathbf{J}|\epsilon^2, \sigma^2, \mathbf{M}, H)$. Ceci est équivalent à minimiser la somme de la vraisemblance logarithmique et d'un terme de régularisation pondéré par ϵ^2 :

$$\hat{\mathbf{J}} = \arg \min_{\mathbf{J}} \left[\|\mathbf{M} - \mathbf{GJ}\|^2 + \epsilon^2 \|\mathbf{L}^{(H)}\mathbf{J}\|^2 \right]. \quad (6.6)$$

Cette minimisation revient à trouver un équilibre entre les données, $\|\mathbf{M} - \mathbf{GJ}\|^2$ et l'information a priori, $\|\mathbf{L}^{(H)}\mathbf{J}\|^2$, en adaptant l'hyperparamètre d'échelle ϵ^2 . L'hypothèse H définit le modèle utilisé et influe directement sur la covariance a priori des sources. Les deux hypothèses spécifiques utilisées par la suite seront définies dans le paragraphe suivant.

Afin d'estimer $\hat{\mathbf{J}}$ (eq. (6.6)), nous devons tout d'abord trouver un estimateur de ϵ^2 . Pour les hyperparamètres, l'utilisation du théorème de Bayes et l'intégration de $p(\epsilon^2|\sigma^2, \mathbf{M}, H)$ sur σ^2 permet d'obtenir une expression de $p(\epsilon^2|\mathbf{M}, H)$. Il n'existe aucune solution analytique pour estimer $\hat{\epsilon}^2$ (le MAP de ϵ^2), néanmoins, étant donné que la FDP est unidimensionnelle, l'ensemble des valeurs admissibles de ϵ^2 peut être parcouru afin d'obtenir une évaluation numérique de $\hat{\epsilon}^2$. Une fois $\hat{\epsilon}^2$ déterminé, $\hat{\mathbf{J}}$ peut être estimé.

La stratégie bayésienne décrite ici a déjà été utilisée en IRMf-EEG et, pour plus de détails, voir Daunizeau *et al.* (2005).

Evaluation de la reconstruction

Définition des hypothèses Afin de pouvoir comparer la reconstruction en utilisant un a priori et celle sans a priori, nous avons défini deux hypothèses H distinctes, dont le choix conditionne la stratégie de reconstruction :

5. Pour la vraisemblance des données, les données, \mathbf{M} , ont été considérées comme indépendantes de ϵ^2 et de H . La vraisemblance est

6. $p(\mathbf{J}|\epsilon^2, \sigma^2, H)$ est la FDP de \mathbf{J} a priori car elle ne dépend pas des données.

7. L'évidence des données n'est qu'un paramètre de normalisation, et ne joue donc pas de rôle dans les calculs décrits ici.

8. On considère en particulier que le bruit E est gaussien, de moyenne nulle, indépendant et identiquement distribué.

- H_0 : «Pour chaque échantillon temporel, les intensités des sources sont indépendantes, et ont la même puissance.» Dans ce cas, la matrice de covariance a priori correspondant à H_0 est $\mathbf{L}^{(H_0)} = \mathbf{I}_Q$ (avec \mathbf{I}_Q la matrice identité de dimension Q). H_0 est l'hypothèse nulle, car aucune source n'est privilégiée, cette hypothèse est non informative. Sous l'hypothèse gaussienne, on peut modéliser H_0 par :

$$\mathbf{J}_j \sim \mathcal{N}\left(\mathbf{0}_Q, \frac{\sigma^2}{\epsilon^2} \mathbf{I}_Q\right), \quad j = 1, \dots, t, \quad (6.7)$$

avec \mathcal{N} représentant une distribution gaussienne et $\mathbf{0}_Q$ un vecteur colonne de 0 de longueur Q . On peut noter que sous cette hypothèse, la méthode décrite ici correspond à une méthode de norme minimale (MN pour «minimum norm») de la reconstruction de sources.

- H_1 : «Pour chaque échantillon temporel, les intensités des sources sont indépendantes, et leur puissance est liée à la carte de probabilité d'activation \mathbf{F} dérivée de la reconstruction des données d'IOD.» H_1 est l'hypothèse informative, puisque l'a priori est intégré à la reconstruction. On peut aussi écrire cette hypothèse sous la forme :

$$\mathbf{J}_j \sim \mathcal{N}\left(\mathbf{0}_Q, \frac{\sigma^2}{\epsilon^2} \mathbf{F}\right), \quad j = 1, \dots, t, \quad (6.8)$$

avec \mathbf{F} la fonction transférant la reconstruction d'IOD dans l'espace des sources de l'EEG. Dans ce cas, on a $\mathbf{L}^{(H_1)} = \mathbf{F}^{-1/2}$.

Comparaison des hypothèses En utilisant le théorème de Bayes, on peut facilement définir la probabilité a posteriori de l'hypothèse i , $p(H_i|\mathbf{M})$. Dès lors, on peut comparer la probabilité des deux hypothèses en calculant le rapport $p(H_1|\mathbf{M})/p(H_0|\mathbf{M})$. Nous avons donc défini l'indice α comme :

$$\alpha = \ln \left(\frac{p(H_1|\mathbf{M})}{p(H_0|\mathbf{M})} \right) \quad (6.9)$$

Pour tous les détails mathématiques liés au calcul de cet indice, se référer à Daunizeau *et al.* (2005). Une valeur positive pour α signifie que, étant donné \mathbf{M} , l'hypothèse H_1 est plus probable que l'hypothèse H_0 , c'est-à-dire que connaissant les données, la reconstruction avec l'a priori basé sur l'IOD est plus probable que la reconstruction sans a priori. A l'inverse, une valeur négative signifie que la reconstruction par MN est la plus probable, en d'autres termes, l'a priori n'est pas cohérent avec les données. Nous avons considéré α comme significatif si sa valeur absolue dépassait le seuil défini à 1,5. Cette valeur correspond à un rapport de 4,5 entre les probabilités et a déjà été utilisée pour une autre étude (Grova *et al.* (2008)).

Pour quantifier l'impact de l'a priori sur la reconstruction, nous avons défini d'autres indices :

- Le maximum des intensités reconstruites, \mathbf{J}_{\max} : Comparé aux valeurs de la simulation, \mathbf{J}_{\max} (ainsi que le sommet sur lequel ce maximum apparaît) nous informe sur la qualité de la reconstruction. Si \mathbf{J}_{\max} est plus proche des valeurs simulées \mathbf{J}_{sim} pour la reconstruction avec a priori que de celle pour la reconstruction sans a priori (et si le maximum apparaît sur le même sommet), on peut supposer que la reconstruction avec a priori est la plus performante. Les valeurs maximales lors des simulations, \mathbf{J}_{sim} , dépendaient du niveau de bruit (cf éq. (6.2)) : pour $\text{RSB}_{\text{EEG}}=2$, \mathbf{J}_{sim} était d'environ 130.10^{-6}V , pour $\text{RSB}_{\text{EEG}}=0,5$, cette valeur descendait environ à 30.10^{-6}V , et pour $\text{RSB}_{\text{EEG}}=0,1$, la valeur simulée était d'environ 9.10^{-6}V .
- La surface de la région d'intérêt (SRI) : Cet indice est un moyen d'évaluer la qualité de la reconstruction de l'étendue de l'activité. La région d'intérêt a été définie comme la région dans laquelle les intensités des sources reconstruites étaient supérieures à la moitié de \mathbf{J}_{\max} . On s'attend à ce que plus une reconstruction est performante, plus la SRI est proche de la surface activée lors des simulations (SAS). On devrait donc retrouver les valeurs simulées : 352 mm^2 pour l'activité dans la région occipitale droite, et 381 mm^2 pour l'activité dans la région frontale gauche.
- Le recouvrement spatial (RS) : Le recouvrement spatial permet de vérifier la position relative de la région d'intérêt par rapport à la région activée lors des simulations. Le recouvrement spatial correspond donc au rapport entre l'intersection des deux régions et leur union. Plus la région d'intérêt est proche de la région simulée, plus l'indice de recouvrement sera proche de 100%.
- La somme des erreurs au carré, ou SEC : La SEC est un moyen de quantifier la qualité globale de la reconstruction : $\text{SEC}(\hat{\mathbf{J}}) = \|\hat{\mathbf{J}} - \mathbf{J}_{\text{EEG}}\|^2$, avec \mathbf{J}_{EEG} les intensités simulées. Plus la SEC est faible, plus la reconstruction est globalement proche de la simulation.

6.3 Résultats obtenus

6.3.1 Contrainte basée sur l'IOD

La figure 6.5 montre les reconstructions obtenues à partir des deux types de données d'IOD (données sans bruit, et avec 5% de bruit).

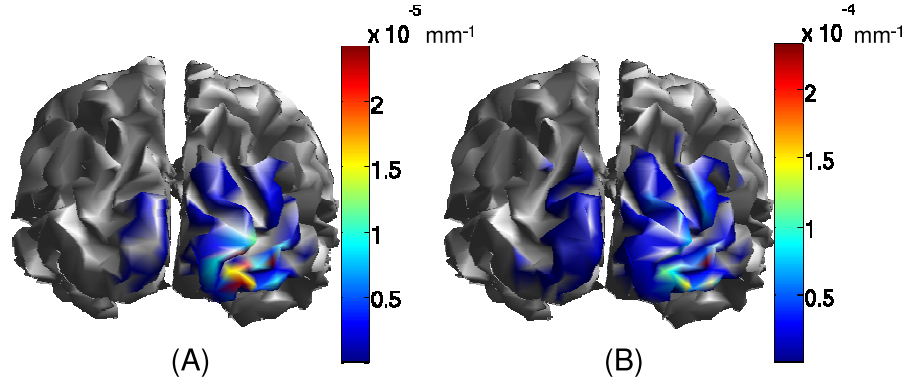


Figure 6.5 Reconstruction des données d'IOD sans bruit (A) et avec 5% de bruit (B). Ces reconstructions sont interpolées sur la surface, elles seront simplement normalisées avant d'être injectées dans notre modèle.

Seules ces deux reconstructions d'IOD ont été utilisées comme contrainte. Les représentations de la figure 6.5 ont simplement été normalisées avant de pouvoir être injectées dans notre modèle de reconstruction d'EEG.

6.3.2 Activités concordantes en IOD et en EEG

Les résultats de l'estimation du modèle avec et sans a priori sont représentés sur la figure 6.6 ; ces résultats correspondent au cas d'activités concordantes avec un bruit faible en EEG ($RSB_{EEG}=2$) et sans bruit en IOD ($RBS_{IOD}=0$).

Le cas représenté sur la figure 6.6 est le meilleur scénario, c'est-à-dire que le bruit est presque nul en EEG ($RSB_{EEG}=2$), et en IOD aucun bruit n'a été ajouté ($RBS_{IOD}=0$). Ces conditions ne sont pas réalistes, mais elles nous ont permis de vérifier le bon fonctionnement de notre modèle.

Dans ce cas, nous avons obtenu une valeur de $\alpha=1197$ (cf. tableau des résultats p.98), une valeur positive et significative reflétant la concordance entre l'information de l'a priori et celle contenue dans les données d'EEG. La figure 6.6 nous montre que la reconstruction avec a priori (H_1) possède un maximum plus élevé et une étendue moins grande que la reconstruction MN (H_0).

Les indices calculés dans ce cas sont rassemblés dans le tableau 6.2(a) (p.98) et montrent exactement la même tendance : J_{max} passe de 26,8 nA.m dans la reconstruction MN, à 102 nA.m dans la reconstruction avec a priori d'IOD, ce qui représente presque le quadruple. Pour cette configuration, la valeur simulée était de $J_{sim}=139$ nA.m. La SRI passe, quant à elle, de 468 mm² avec la reconstruction MN à 112 mm² pour la reconstruction avec a priori

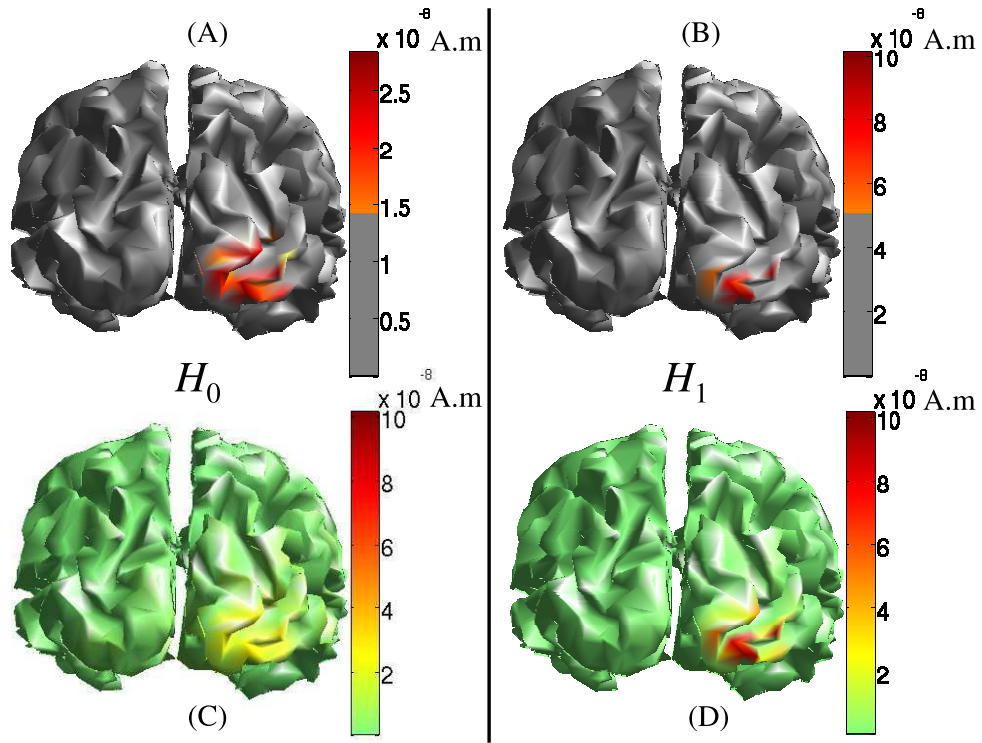


Figure 6.6 Comparaison des reconstructions d'EEG MN (A et C) et avec un a priori basé sur l'IOD (B et D). Ces résultats ont été obtenus à partir de données d'EEG avec $RSB_{EEG}=2$ et des données d'IOD avec $RBS_{IOD}=0$. Les activités électriques et hémodynamiques ont été simulées au même endroit, dans le cortex occipital droit. (A) et (B) montrent la reconstruction pour un seuil à $J_{max}/2$, la partie colorée représente donc la région activée. (C) et (D) représentent respectivement les reconstructions MN et avec l'a priori de l'IOD à la même échelle.

d'IOD, pour une taille de région simulée de 353 mm^2 .

La partie (a) du tableau 6.2 montre des valeurs de α plus élevées lorsque le RSB_{EEG} est plus grand. De la même manière, en utilisant des données d'IOD bruitées, on obtient une valeur de α moins grande. Néanmoins, quel que soit le niveau de bruit de l'EEG ou de l'IOD, la valeur de α reste toujours positive et significative.

Concernant l'intensité maximum, plus les données sont bruitées, plus le maximum simulé est faible : 139, 35 and 7,0 nA.m respectivement pour une valeur de RSB_{EEG} de 2, 0,5 et 0,1. Le tableau 6.2(a) montre bien que l'ajout de l'a priori d'IOD permet de reconstruire un maximum d'intensité nettement plus proche de celui simulé que la reconstruction MN. De la même manière, la SRI diminue lorsqu'on utilise un a priori d'IOD. La région simulée couvrirait 353 mm^2 , la SRI est donc nettement plus petite que la région simulée (au moins 3 fois plus petite), quel que soit le niveau de bruit.

Le tableau 6.2(a) montre également que le recouvrement spatial est plus faible dans les reconstructions avec a priori d'IOD que dans les reconstructions MN. En revanche, la proportion de la SRI appartenant à la région simulée (nombre entre parenthèses dans le tableau) augmente clairement lors de l'utilisation d'un a priori d'IOD. Cette proportion monte jusqu'à 100% pour l'a priori basé sur les données d'IOD bruitées (quel que soit le niveau de bruit en EEG). Cette valeur de 100% signifie que la totalité de la SRI est incluse dans la région simulée.

Dans le tableau 6.2(a), la SEC montre un cas particulier, le cas où $\text{RSB}_{\text{EEG}}=2$: la SEC est plus élevée pour une reconstruction avec un a priori d'IOD (avec ou sans bruit) que pour la reconstruction MN. Dans les autres cas, la SEC est plus petite (de 5 à 10%) lors de l'utilisation de l'a priori d'IOD.

Tableau 6.2 Effet du bruit sur chaque indice calculé dans le cas d'activités concordantes (a), d'activités discordantes (b), d'activités partiellement concordantes (c) et (d). Chaque indice a été calculé dans toutes les configurations de bruit en EEG et en IOD. Pour le recouvrement spatial, le nombre entre parenthèses indique le pourcentage de région reconstruite appartenant à la région simulée. Etant donné que l'indice α correspond à un rapport entre les évidences des reconstructions avec et sans a priori, la ligne correspondant à la reconstruction MN est laissée en blanc. Dans le cas d'activités partiellement concordantes, deux activités distinctes sont reconstruites correspondant à deux parties distinctes du tableau : (c) les résultats de la reconstruction de l'activité occipitale, (d) ceux de la reconstruction de l'activité frontale. Les indices α et SEC sont des indices globaux, c'est pourquoi ceux-ci, dans le cas d'activités partiellement concordantes, ne sont indiqués que dans la partie (c) du tableau.

(a) Effet du bruit sur les indices calculés dans le cas d'activités concordantes.

	α	\mathbf{J}_{\max} [10^{-9} A.m]	SRI [mm^2]	Recouvrement spatial [%]	SEC [10^{-14}]
RSB _{EEG}	2	0,5	0,1	2	0,5
reconstruction MN					
a priori IOD (RBS _{IOD} =0)	1197	527	40	31 (41)	25 (29)
a priori IOD (RBS _{IOD} =5%)	844	423	38	29 (86)	24 (83)

(b) Effet du bruit sur les indices calculés dans le cas d'activités discordantes.

	α	\mathbf{J}_{\max} [10^{-9} A.m]	SRI [mm^2]	Recouvrement spatial [%]	SEC [10^{-14}]
RSB _{EEG}	2	0,5	0,1	2	0,5
reconstruction MN					
a priori IOD (RBS _{IOD} =0)	-117	-106	-49	18 (26)	4,5 (5)
a priori IOD (RBS _{IOD} =5%)	-120	-107	-42	16 (23)	0,0 (0)

(c) Effet du bruit sur les indices calculés dans le cas d'activités partiellement concordantes, dans la région occipitale.

	α	\mathbf{J}_{\max} [10^{-9} A.m]	SRI [mm^2]	Recouvrement spatial [%]	SEC [10^{-14}]
RSB _{EEG}	2	0,5	0,1	2	0,5
reconstruction MN					
a priori IOD (RBS _{IOD} =0)	228	122	12	31 (41)	26 (33)
a priori IOD (RBS _{IOD} =5%)	184	134	15	29 (86)	15 (100)

(d) Effet du bruit sur les indices calculés dans le cas d'activités partiellement concordantes, dans la région frontale.

	α	\mathbf{J}_{\max} [10^{-9} A.m]	SRI [mm^2]	Recouvrement spatial [%]	SEC [10^{-14}]
reconstruction MN					
a priori IOD (RBS _{IOD} =0)					
a priori IOD (RBS _{IOD} =5%)					

6.3.3 Activités non concordantes en IOD et en EEG

La figure 6.7 représente les résultats des reconstructions de données d'EEG avec un haut niveau de bruit ($RSB_{EEG}=0,1$) comprenant ou non un a priori basé sur les données d'IOD non bruitées ($RBS_{IOD}=0\%$).

Le cas illustré par la figure 6.7 représente un des pires scénarios envisageables ; ce niveau de bruit ($RSB_{EEG}=0,1$) est envisageable pour les signaux bruts d'EEG. Les potentiels évoqués de l'EEG nécessitent une moyenne sur un certain nombre d'événements afin de ressortir du bruit. Nous avons donc simulé ici le cas où l'analyse s'appliquerait directement sur le signal brut. Dans la figure 6.7, les représentations (A) et (C) montrent qu'avec l'hypothèse H_0 , une activité diffuse dans la région frontale gauche est reconstruite, mais aussi une dans la région frontale droite (activité artéfactuelle). Dans l'hypothèse H_1 (représentations (B) et (D)), aucune source n'est reconstruite dans le cortex frontal. Au niveau occipital, des sources d'activité diffuse apparaissent avec la reconstruction MN ((E) et (G)) ; la reconstruction avec un a priori d'IOD montre une activité plus intense et plus focalisée que la reconstruction MN dans le cortex occipital droit ((F) et (I)), alors que les simulations d'EEG ne comportaient aucune source au niveau occipital.

Dans cette configuration, l'indice J_{max} est multiplié par 8 entre la reconstruction MN et la reconstruction avec a priori d'IOD, soit 0,645 nA.m et 5,39 nA.m respectivement. On peut noter que ces maxima apparaissent sur des nœuds éloignés l'un de l'autre (n'appartenant pas aux 10 plus proches voisins). La figure 6.7 montre bien qu'une source intense et focale apparaît dans le cortex occipital droit lors de la reconstruction avec un a priori d'IOD, alors que la reconstruction MN ne montrait qu'une très légère activité dans cette région.

Le tableau 6.2(b) comporte tous les indices de validation calculés pour tous les niveaux de bruit dans ce contexte de simulation.

Dans ce cas d'activité discordante, le tableau 6.2(b) montre que lorsque le niveau de bruit est réaliste (par exemple pour un potentiel évoqué, $RSB_{EEG} \geq 0,5$), alors aucun des indices ne varie significativement entre la reconstruction MN et la reconstruction avec a priori d'IOD. Par exemple, la SEC ne varie jamais de plus de 3% entre H_0 et H_1 ; d'autre part, la plus grande variation de J_{max} obtenue entre H_0 et H_1 est de 16% (et moins de 6% dans tous les autres cas).

Dans le cas où le bruit est plus élevé ($RSB_{EEG}=0,1$), alors les variations des indices entre H_0 et H_1 sont nettement plus importantes, et la figure 6.7 montre bien qu'une source apparaît dans le cortex occipital droit.

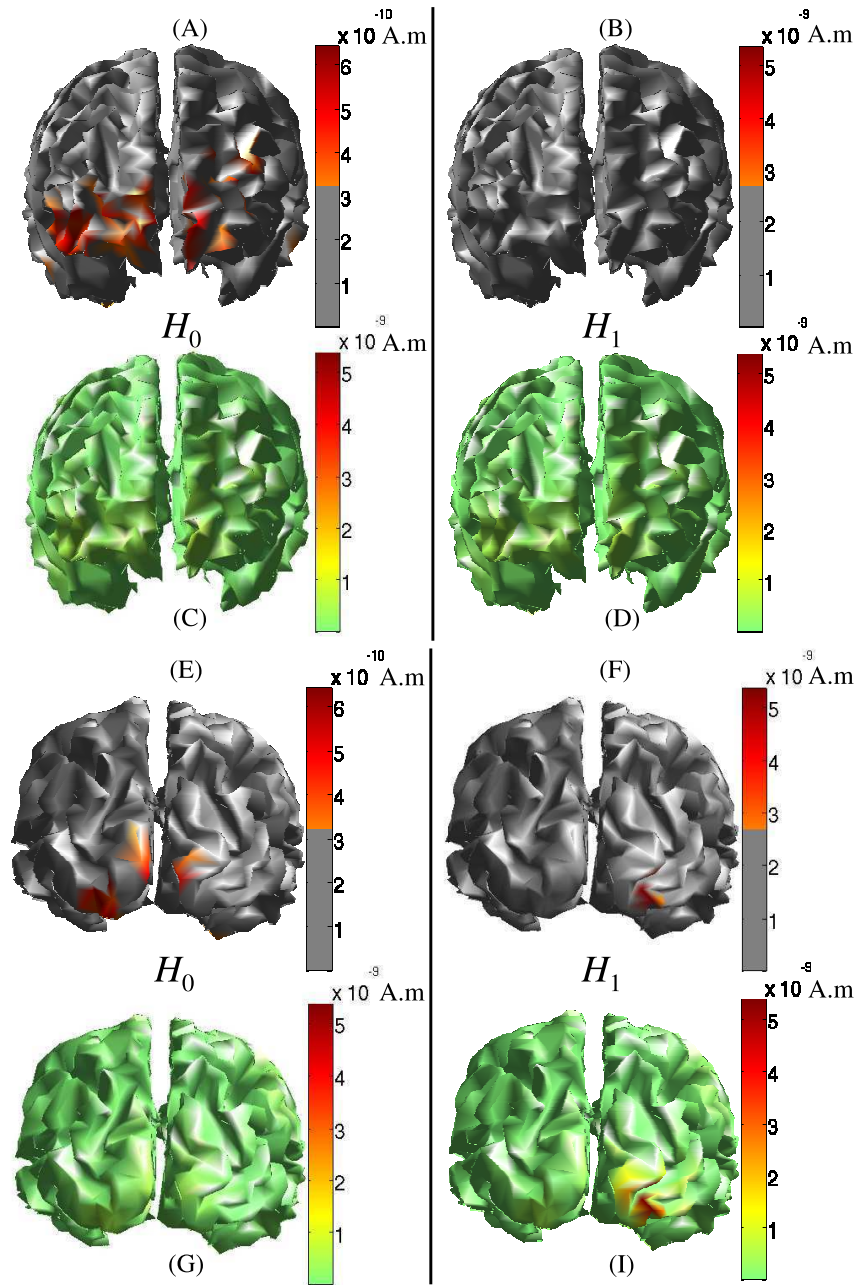


Figure 6.7 Comparaison des reconstructions MN (A,C,E,G) et avec un a priori d'IOD (B,D,F,I), à partir de données d'EEG avec $RBS_{EEG}=0,1$ et de données d'IOD avec $RBS_{IOD}=0\%$. Dans cette configuration, l'activité d'EEG a été simulée dans le cortex frontal gauche, alors que l'activité d'IOD était dans le cortex occipital droit. (A), (B), (C) et (D) montrent une vue frontale des reconstructions en 3 dimensions (reconstructions seuillées à $J_{\max}/2$ pour (A) et (B), et reconstructions à la même échelle pour (C) et (D)), les parties (E) à (I) montrent la vue occipitale de ces reconstructions.

6.3.4 Activités partiellement concordantes en IOD et en EEG

Les résultats présentés sur la figure 6.8 correspondent à des activités partiellement concordantes avec des niveaux de bruit réalistes ($RSB_{EEG}=0,5$ et $RBS_{IOD}=5\%$).

La figure 6.8 montre que l'hypothèse H_0 permet bien de reconstruire les deux activités électriques, une dans le cortex occipital droit et une dans la région frontale gauche. En comparaison, l'hypothèse H_1 permet de reconstruire une activité similaire dans le cortex frontal, alors que l'activité occipitale apparaît plus intense et moins étendue que dans la reconstruction MN.

Dans le cas d'activité partiellement concordantes, l'évidence α est toujours positive et significative quel que soit le bruit en EEG et en IOD. On peut cependant remarquer que les valeurs de cet indice diminuent lorsque le niveau de bruit est élevé (12 et 15 pour des reconstructions avec des a priori basés sur de l'IOD sans bruit et avec bruit, respectivement).

Tous les indices calculés dans ce cas sont rassemblés dans le tableau 6.2, la partie (c) reprend les indices globaux (α et la SEC) ainsi que les indices concernant l'activité occipitale, et la partie (d) reprend les indices concernant l'activité frontale. Pour l'activité occipitale, le maximum d'intensité reconstruit est plus proche des valeurs simulées dans la reconstruction avec a priori d'IOD qu'avec la reconstruction MN. La valeur de J_{\max} est multipliée au minimum par 3,6 lorsqu'on ajoute l'a priori d'IOD à la reconstruction d'EEG. Pour l'activité occipitale, la SRI diminue d'au moins 75% lorsque l'a priori d'IOD est ajouté à la reconstruction. Pour cette activité, les changements en terme de recouvrement spatial sont similaires à ceux observés dans le cas d'activités concordantes (tableau 6.2(a)). Le recouvrement est plus faible avec des reconstructions prenant en compte l'a priori d'IOD, alors que la proportion de la région d'intérêt appartenant à la région simulée est plus grande, et va jusqu'à 100% dans le cas de la reconstruction avec a priori basé sur les données d'IOD bruitées.

Pour l'activité frontale, le maximum d'intensité reconstruit ou la SRI ne varie que de moins de 20% entre la reconstruction MN et la reconstruction avec a priori d'IOD. Le recouvrement spatial varie quant à lui de moins de 15%, entre les deux types de reconstructions.

La SEC ne varie quasiment pas (moins de 1% de variation) dans les configurations où $RSB_{EEG}=0,5$ ou 0,1. Dans la configuration où $RSB_{EEG}=2$, la SEC varie d'au moins 14% entre la reconstruction MN et la reconstruction avec a priori d'IOD.

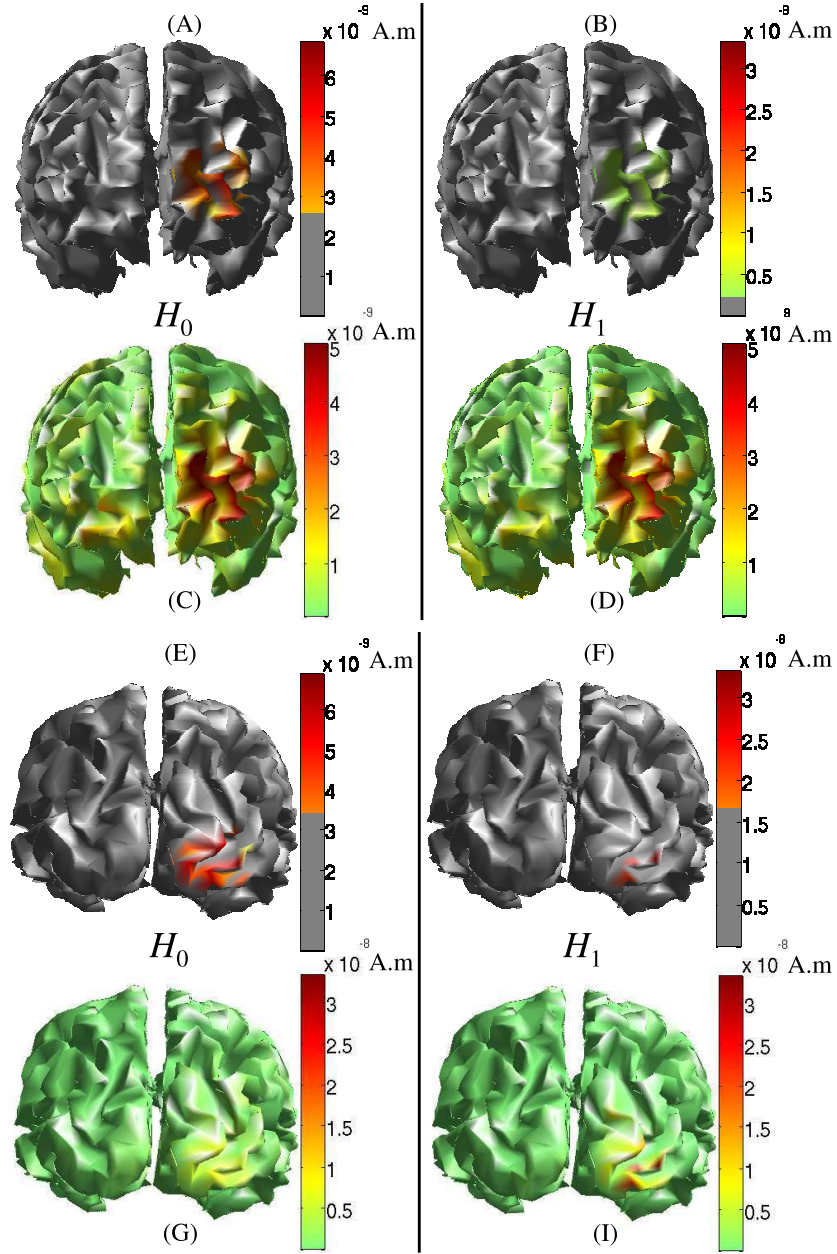


Figure 6.8 Comparaison des reconstructions MN (A,C,E,G) et avec un a priori d'IOD (B,D,F,I), sur des données d'EEG réalistes (avec $RSB_{EEG}=0,5$) et des données d'IOD réalistes ($RBS_{IOD}=5\%$). Dans ce cas, les données d'EEG comprenaient deux activités distinctes : une dans le cortex occipital droit (concordant avec l'activité IOD) et une dans le cortex frontal gauche. Les fenêtres (A)-(D) montrent la vue frontale des reconstructions en trois dimensions (les reconstructions seuillées à $J_{max}/2$ sont en (A)-(B), et (C)-(D) montrent les reconstructions à la même échelle), et (E)-(I) montrent la vue occipitale (de la même manière, en (E)-(F) sont les reconstructions seuillées à $J_{max}/2$, et en (G)-(I) les reconstructions à la même échelle).

6.4 Discussion

6.4.1 Méthode

L'utilisation de l'IOD au lieu de l'IRMf est justifiée car le système d'acquisition de l'IOD est plus facile à utiliser, moins contraignant pour le sujet, moins onéreux, et surtout l'IOD ne produit pas d'artéfacts lors d'enregistrements simultanés avec de l'EEG. Le modèle mathématique utilisé ici a d'ores et déjà été validé pour l'analyse de l'IRMf-EEG (Daunizeau *et al.* (2005); Grova *et al.* (2008)). Néanmoins, une importante distinction doit être faite entre l'IOD et l'IRMf : la reconstruction tomographique de l'IOD étant un problème inverse, elle est corrompue par certaines erreurs de localisation. De ce fait, le principal but de cette étude était de démontrer que les informations de la reconstruction d'IOD, incluant les biais et erreurs de localisation, peuvent néanmoins constituer un a priori intéressant pour le problème inverse de l'EEG. Cette étude cherchait donc à évaluer la précision de la localisation de sources d'EEG lorsqu'une reconstruction d'IOD était utilisée comme contrainte spatiale du problème inverse en EEG. Cette évaluation a donc été faite dans un environnement parfaitement contrôlé en utilisant des données simulées réalistes.

Les données ont été simulées avec un bruit réaliste tant en IOD qu'en EEG. La méthode de propagation de photons utilisée pour simuler les données d'IOD était une simulation de Monte Carlo. Ce type de simulation a déjà été utilisé et validé comme une méthode adéquate pour simuler des données réalistes (Boas *et al.* (2002); Uludag *et al.* (2002); Heiskala *et al.* (2009)). Pour l'EEG, de précédents travaux ont validé les méthodes de simulations utilisées ici (Daunizeau *et al.* (2005); Grova *et al.* (2006a)), et le bruit ajouté à ces simulations était un bruit réel enregistré sur un sujet volontaire sain au repos.

Parmi les différentes configurations simulées, la plus réaliste et la plus intéressante était le cas partiellement concordant. En effet, dans des acquisitions réelles, les électrodes de l'EEG couvrent la totalité de la tête du participant alors qu'en IOD, les optodes sont souvent trop peu nombreuses et ne permettent de couvrir qu'une partie de la tête. Dans une acquisition double IOD-EEG, il est donc probable que l'EEG détecte une activité dans une région cérébrale non couverte par l'IOD. Dans la configuration d'activités partiellement cohérentes, la première source d'activité est vue aussi bien par l'EEG que par l'IOD alors que la seconde source n'est pas vue par l'IOD. Au niveau temporel, le cas le plus difficile a été simulé : une activation parfaitement simultanée des deux sources en EEG. Même dans ce cas, les résultats montrent que la reconstruction avec un a priori d'IOD donnent de meilleurs résultats que la reconstruction MN pour l'activation concordante, alors qu'aucun changement n'apparaît pour l'activité discordante.

Le seuil de 1,5 pour l'évidence α est plutôt permissif. Cependant, dans tous les résultats obtenus, la valeur absolue minimum de α était de 12, ce qui signifie le rapport $p(H_1|\mathbf{M})/p(H_0|\mathbf{M})$ vaut 163×10^3 , ce qu'on peut considérer comme significatif. Les indices utilisés pour valider l'intérêt du modèle sont d'ordre quantitatif pour le maximum d'intensité reconstruit \mathbf{J}_{\max} et la surface de la région d'intérêt (SRI), alors que la SEC et le recouvrement spatial sont des indices plus globaux et plus qualitatifs. Ainsi, l'ensemble des indices utilisé permettait d'évaluer la méthode tant qualitativement que quantitativement.

6.4.2 Interprétation des résultats

Dans le cas d'activités concordantes, les valeurs de α sont toutes positives et signifient donc que la reconstruction avec a priori d'IOD est plus probable que la reconstruction MN, et ce quel que soit le niveau de bruit en IOD ou en EEG. Dans le cas d'activités partiellement concordantes, les valeurs de α étaient également positives et significatives, on peut donc en tirer les mêmes conclusions que dans le cas d'activités concordantes, i.e. la reconstruction avec a priori d'IOD est plus probable que la reconstruction MN. Dans le cas d'activités discordantes, les valeurs de α sont toujours significatives, mais négatives, indiquant que la reconstruction MN est plus probable connaissant les données que la reconstruction avec a priori d'IOD. Ces trois cas montrent donc que l'évidence α reflète bien la concordance ou non de l'activité électrique avec l'a priori optique. Lorsque l'a priori optique correspond bien à une activité électrique, alors la valeur de α est positive et, dans le cas contraire, elle est négative. La valeur de α permet donc de prédire si la reconstruction avec a priori d'IOD sera plus performante que la reconstruction MN.

Pour la configuration d'activités discordantes avec un haut niveau de bruit en EEG ($\text{RSB}_{\text{EEG}} = 0, 1$) les résultats sont différents. En dehors de ce cas particulier, l'utilisation de l'IOD dans le problème inverse de l'EEG améliore quantitativement la reconstruction de sources lorsque les activités sont concordantes, et n'apporte pas de changement, lorsqu'elles ne le sont pas. Il faut noter que la reconstruction d'activités concordantes avec a priori d'IOD donne des surfaces de régions d'intérêt (SRI) nettement plus petites que les surfaces des régions actives lors de la simulation (SAS), ce qui entraîne un recouvrement spatial inférieur à 100%. La SRI (qui descend parfois en dessous de 50 mm^2) est nettement plus petite que la SAS (environ 350 mm^2), alors le rapport entre l'intersection et l'union des deux régions ne peut pas être élevé (14% est le maximum dans cet exemple). En résumé, même si la localisation de la source d'activité est meilleure avec un a priori d'IOD, l'étendue de l'activité est mal reconstruite. Il peut y avoir deux raisons à ceci : 1) l'activité simulée était constante sur toute la région activée, or le problème inverse tend à reconstruire une activité variant continûment ; 2) la méthode de reconstruction de l'activité d'EEG est basée sur la reconstruction MN, ce n'est

pas la plus appropriée pour reconstruire des activités de grande étendue (Grova *et al.* (2006a)).

Dans le cas d'une activité détectée par l'EEG mais pas par l'IOD, la reconstruction de sources d'EEG ne change pas qualitativement ni quantitativement avec l'utilisation de l'a priori d'IOD. Cependant, lorsque le bruit est élevé en EEG, l'utilisation d'un a priori d'IOD tend à créer une source artéfactuelle (faux positif) là où l'a priori est fort. L'équation (6.6) montre que si l'activité électrique (correspondant au terme \mathbf{GJ}) est faible, alors l'a priori prend plus de poids, et la reconstruction sera de ce fait plus proche de l'a priori d'IOD que de la reconstruction sans l'a priori d'IOD. L'indice α est donc indispensable pour savoir s'il existe ou non une concordance entre l'a priori et les données EEG. De plus, la valeur absolue de α est proportionnelle à la concordance des informations apportées par les données d'EEG et d'IOD : plus les informations de l'EEG ou de l'IOD sont importantes (plus le rapport signal à bruit est grand), plus la valeur de α est grande. Ainsi l'indice α constitue une métrique appropriée pour déterminer si l'a priori d'IOD est en concordance avec les données d'EEG, et si cet a priori doit être utilisé ou non.

Dans le cas d'un potentiel évoqué moyenné, le niveau de bruit correspond à celui simulé pour $\text{RSB}_{\text{EEG}} \geq 0,5$. D'après les résultats obtenus, l'a priori d'IOD peut être utilisé dans tous les cas, car quelle que soit la concordance ou discordance des activités, la reconstruction de sources d'EEG n'est jamais détériorée par l'utilisation de l'a priori d'IOD. Nous avons fait l'hypothèse que les faux positifs obtenus dans le cas d'activités discordantes avec un bruit élevé ($\text{RSB}_{\text{EEG}} = 0,1$) correspondaient à un bruit particulier que le modèle interprète comme une activité lorsque l'a priori est fort à cet endroit.

Pour tester cette hypothèse, nous avons créé un a priori d'IOD seuillé : dans la carte d'IOD, chaque valeur au-dessus d'un seuil a été mise à 1, et à 0 sinon. Les résultats de la reconstruction utilisant ce nouvel a priori d'IOD ont montré que lorsque l'a priori d'IOD est à 1, l'activité EEG est focalisée et son intensité est augmentée, qu'il s'agisse ou non d'une activité réelle dans les données d'EEG. Un faux positif de forte intensité sera donc créé à chaque fois que l'a priori est fort (proche de 1), et qu'il existe une activité artéfactuelle dans les données d'EEG. Dans ce cas, l'utilisation de l'a priori reconstruit un faux positif de forte intensité là où il n'y avait une faible activité artéfactuelle dans la reconstruction MN.

Les résultats obtenus avec l'a priori d'IOD binarisé ont également montré que la reconstruction d'IOD est apportée une réelle information spatiale. Dans tous les cas, les résultats obtenus avec l'a priori d'IOD binarisé étaient de moins bonne qualité que ceux obtenus avec l'a priori d'IOD original. La binarisation la carte d'IOD enlève une partie des informations spatiales apportées par la reconstruction d'IOD, c'est pourquoi il est plus intéressant de garder la

totalité des informations d'IOD, en particulier les intensités reconstruites.

L'utilisation de l'a priori d'IOD tend à focaliser l'activité EEG partout où l'a priori est fort. Cette focalisation a été observée aussi bien dans le cas d'activité électrique réelle que dans celui d'activité artéfactuelle. La méthode de reconstruction utilisée ici est basée sur la méthode de norme minimale. Il a été démontré que cette méthode n'était pas la meilleure pour déterminer la localisation et l'étendue des générateurs d'activité (Grova *et al.* (2006a)). On peut donc légitimement penser qu'une autre méthode de reconstruction (maximum d'entropie sur la moyenne (souvent appelé MEM pour «maximum entropy on the mean») ou tomographie électromagnétique à basse résolution (communément appelée LORETA pour «low resolution electromagnetic tomography»)) créerait moins de sources artéfactuelles et donc, que l'utilisation d'un a priori avec cette méthode produirait une reconstruction encore plus proche de l'activité réelle.

6.5 Conclusions et perspectives

Ce travail a montré que l'utilisation d'un a priori basé sur l'IOD dans le problème inverse de l'EEG permet une reconstruction de sources quantitativement plus précise qu'une reconstruction MN lorsque les activités d'IOD et d'EEG sont au même endroit. De plus, même si les activités d'IOD et d'EEG ne sont pas au même endroit, la reconstruction en EEG n'est pas détériorée par l'utilisation d'un a priori d'IOD, si les conditions de bruit correspondent à celles d'un potentiel évoqué moyenné ($RSB_{EEG} \geq 0,5$). Dans ces conditions, on peut utiliser l'a priori d'IOD dans tous les cas, la reconstruction n'étant jamais détériorée. L'évidence α permet de déterminer s'il faut ou non utiliser l'a priori dans la reconstruction d'EEG.

Il faudrait maintenant déterminer l'effet exact de la distance entre les activités d'EEG et d'IOD. Dans notre étude, seuls les cas extrêmes ont été testés (activités localisées au même endroit ou à l'opposé l'une de l'autre), néanmoins, ces premiers résultats ont permis de montrer que l'évidence α est une bonne métrique pour connaître la concordance ou non des données avec l'a priori. Afin de valider cette méthode, il est aussi indispensable de l'appliquer à des données réelles.

Même si la résolution spatiale de l'IOD n'est pas meilleure que celle de l'EEG, cette étude a permis de montrer que l'utilisation d'un a priori d'IOD dans le problème inverse de l'EEG permet d'améliorer la quantification de la localisation des sources dans des conditions de bruit réalistes. Il serait également intéressant d'utiliser la reconstruction d'EEG comme a priori

pour la reconstruction d'IOD. D'après les résultats de la présente étude, on peut supposer qu'une approche itérative de reconstruction des activités d'IOD et d'EEG pourrait produire une reconstruction conjointe plus précise que chacune des reconstructions d'une modalité seule.

CHAPITRE 7

Discussion générale

Le travail de recherche faisant l'objet de ce doctorat a été effectué en plusieurs temps. Un travail expérimental a tout d'abord été mené, puis mis en suspens pour des raisons techniques, et suivi par un travail théorique sur des données simulées. Cette partie théorique a été mise en œuvre pour obtenir les résultats probants qui manquaient à l'étude expérimentale. C'est pourquoi cette discussion générale s'articulera autour de deux sections distinctes, l'une concernant le travail expérimental, et l'autre, la partie plus théorique de mon travail.

7.1 Acquisitions expérimentales

Les premiers tests expérimentaux en IOD couplée à de l'EEG ont été concluants. En particulier, une première acquisition avec un paradigme visuel a montré que les activations en IOD et en EEG se situaient sur la même optode-électrode. Malheureusement, les acquisitions suivantes pour étudier la préparation du mouvement n'ont pas été concluantes : sur quatre, un seul sujet montrait des activations en IOD. Pour permettre d'enregistrer des données pertinentes, cette étude doit être modifiée et le système d'acquisition doit être modifié.

Concernant l'étude, pour pouvoir repérer précisément le mouvement du participant, un électromyogramme (EMG) devrait être systématiquement enregistré pendant les acquisitions. L'enregistrement de la touche tapée peut être retardée de plusieurs dizaines de millisecondes par rapport au mouvement lui-même et ce retard n'étant pas constant, ce marqueur temporel n'est pas suffisamment précis pour pouvoir obtenir un potentiel évoqué en moyennant le signal. De plus les EMG étant bruités et ne permettant pas toujours de repérer tous les mouvements lors des acquisitions, un système simple à base de laser devrait être également ajouté : chaque doigt coupe un faisceau laser lors du mouvement, permettant de repérer avec précision le mouvement des doigts.

Plusieurs améliorations sont à apporter au système d'acquisition, tant au niveau du système d'IOD qu'à celui de l'EEG. La totalité de ces améliorations ont été listées dans le chapitre 5, il n'est donc pas nécessaire de reprendre cette liste ici. Cependant, le principal problème de ce système d'acquisition est que les fibres utilisées pour la détection de la lumière sont trop grosses (1 mm de cœur), donc trop rigides et tiennent mal en place sur le casque. Les fixations de ces fibres sont mal adaptées et doivent être totalement repensées. Enfin, ces fibres n'ont pas de gaine opaque évitant le transfert direct de lumière d'une fibre à une autre, problème

apparu lors d'acquisitions supplémentaires dont les données sont inutilisables.

Les acquisitions d'IOD couplée à l'EEG sont en pleine émergence actuellement dans la littérature, et notre système, même s'il était peu robuste, a montré qu'il permettait l'enregistrement simultané des deux types de données. Néanmoins, le travail d'adaptation technique de ce système reste important avant de pouvoir effectuer de nouvelles acquisitions.

7.2 Analyse de données d'IOD et d'EEG

Même si de plus en plus d'articles scientifiques montrent l'intérêt d'enregistrer des données d'EEG et d'IOD simultanément, l'analyse conjointe de ces données n'apparaît pas encore dans la littérature. C'est pourquoi notre analyse de l'EEG avec un a priori basé sur l'IOD est novatrice. Cette étude reste une étude préliminaire et de nombreux tests restent à faire, cependant notre étude a montré que notre modèle bayésien est parfaitement fonctionnel et permet d'obtenir une reconstruction quantitativement plus réaliste lorsque les deux types de données sont cohérents. Notre étude a en outre démontré que dans le cas de données avec un bruit modéré en EEG (typiquement le niveau de bruit obtenu pour un potentiel évoqué moyen), l'utilisation de l'a priori basé sur l'IOD ne détériore pas les reconstructions de sources de l'EEG, même lorsque les activités d'IOD et d'EEG sont éloignées l'une de l'autre. Cette constatation permet d'utiliser ce modèle dans des conditions expérimentales où les optodes de l'IOD ne couvrent qu'une région de la tête, alors que l'EEG enregistre les activités issues de tout le cortex.

Naturellement notre étude ne reste qu'une première validation du modèle. Il reste encore à vérifier le bon fonctionnement du modèle avec des données réelles, et étudier la réelle influence de la distance entre les activités électrique et hémodynamique. Une fois ces dernières validations effectuées, il serait intéressant de chercher à développer un modèle permettant de reconstruire les sources de l'IOD en utilisant un a priori d'EEG. Cette étape en elle-même demande une implémentation totalement différente, puisque la reconstruction de l'IOD se fait dans un volume alors que celle de l'EEG se fait sur une surface. Il sera donc nécessaire de trouver un moyen pour interpoler les informations de la surface de l'EEG vers le volume de l'IOD. Or il est évident qu'il est plus simple de passer d'un volume à une surface que l'inverse. Il serait intéressant de garder le même type de formalisme (i.e. estimation bayésienne) pour le second modèle, car une approche itérative appliquant successivement les deux modèles aux données pourrait peut-être donner accès à une précision et une résolution impossibles à obtenir avec seulement l'un des deux types d'imagerie.

CHAPITRE 8

Conclusion

L'imagerie optique diffuse (IOD) possède de nombreux avantages comparée à d'autres types d'imagerie fonctionnelle. Sa facilité d'utilisation et ses bas coûts en font une modalité de plus en plus utilisée. Ainsi malgré une résolution spatiale inférieure à la plupart des autres modalités fonctionnelles (comme l'IRMf), l'IOD apporte une résolution temporelle excellente, et aucun danger pour les patients, même pour des mesures répétées, et moins de contraintes que l'IRMf.

Les principes optiques sur lesquels repose l'IOD ont permis le développement de différents types de systèmes. Leurs principales différences sont leur complexité de mise en œuvre et leurs coûts. En outre, les deux différentes techniques d'analyse des données permettent aussi bien d'analyser les paradigmes périodiques que ceux pseudo-aléatoires.

Couplée à l'électroencéphalographie (EEG), l'IOD permet d'étudier le couplage neurovasculaire en imageant l'activité électrique et hémodynamique simultanément. Pour mieux connaître ce couplage, une étude sur les activations préparatoires au mouvement a débuté, mais des problèmes au niveau de la technique d'enregistrement de données n'ont pas permis de mener à bien cette étude.

L'apport de l'enregistrement de données d'IOD pour la reconstruction d'EEG a cependant été démontré dans un environnement de simulations réalistes. L'utilisation de la reconstruction de l'IOD comme a priori permet de quantitativement mieux reconstruire les sources de l'EEG. Il reste encore plusieurs validations à effectuer pour parfaire ce modèle, cependant son utilité dans la reconstruction de l'EEG a été démontrée.

Le but de ce travail est à terme d'obtenir un modèle d'analyse conjointe symétrique pour les données d'IOD et d'EEG. Un tel modèle d'analyse permettrait de mieux comprendre le fonctionnement du couplage neurovasculaire, et par là même de mieux comprendre les pathologies affectant ce couplage.

Références

- AKKAL, D., ESCOLA, L., BIOULAC, B. et BURBAUD, P. (2004). Time predictability modulates pre-supplementary motor area neuronal activity. *NeuroReport*, 15, 1283–86.
- ARRIDGE, S. R. (1999). Optical tomography in medical imaging. *Inverse Problems*, 15, R41–R93.
- ARRIDGE, S. R., DEGHANI, H., SCHWEIGER, M. et OKADA, E. (1999). The finite element model for the propagation of light in scattering media : a direct method for domains with nonscattering regions. *Med. Phys.*, 27, 252–64.
- ATTWELL, D. et IADECOLA, C. (2002). The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci.*, 25, 621–25.
- BAILLET, S. et GARNERO, L. (1997). A Bayesian approach to introducing anatomo-functional priors in the EEG/MEG inverse problem. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44, 374–85.
- BAILLET, S., MOSHER, J. C. et LEAHY, R. M. (2001a). Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Proc. Mag.*, 18, 14–30.
- BAILLET, S., RIERA, J.-J., MANGIN, J.-F., GARNERO, L., MARIN, G. et AUBERT, G. (2001b). Evaluation of inverse methods and head models for EEG source localization using a human skull phantom. *Phys. Med. Biol.*, 46, 77–96.
- BARBOUR, R., GRABER, H., CHANG, J., BARBOUR, S., KOO, P. et ARONSON, R. (1995). MRIGuided optical tomography : prospects and computation for a new imaging method. *IEEE Comput. Sci. Eng.*, 2, 63–77.
- BEAR, M., CONNORS, B. et PARADISO, M. (2001). *Exploring the brain*. Neuroscience. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, seconde édition.
- BEHZADI, Y., RESTOM, K. et LIU, T. (2004). Modeling the effect of baseline arteriolar compliance on BOLD dynamics. *Proceeding. ISMRM 11*. ISMRM 12th Scientific Meeting, Kyoto, Japan. (<http://cds.ismrm.org/ismrm-2004/Files/000279.pdf>).
- BERGER, H. (1932). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 98, 231. 14 articles ont été publiés dans cette série entre 1929 et 1938.
- BOAS, D. et DALE, A. (2005). Simulation study of magnetic resonance imaging-guided cortically constrained diffuse optical tomography of human brain function. *Appl. Opt.*, 44, 1957–68.

- BOAS, D. A. (1996). *Diffuse photon probes of structural and dynamical properties of turbid media : Theory and biomedical applications*. Thèse de doctorat, Dept. Physics, Univ. Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.
- BOAS, D. A., BROOKS, D. H., MILLER, E. L., DIMARZIO, C. A., KILMER, M., GAUDETTE, R. J. et ZHANG, Q. (2001a). Imaging the body with diffuse optical tomography. *IEEE Sig. Proc. Mag.*, 18, 57–71.
- BOAS, D. A., CHEN, K., GREBERT, D. et FRANCESCHINI, M. A. (2004a). Improving the diffuse optical imaging spatial resolution of the cerebral hemodynamic response to brain activation in humans. *Opt. Lett.*, 29, 1506–08.
- BOAS, D. A., CULVER, J., SCOTT, J. et DUNN, A. (2002). Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. *Opt. Express*, 10, 159–70.
- BOAS, D. A., DALE, A. M. et FRANCESCHINI, M. A. (2004b). Diffuse optical imaging of brain activation : approaches to optimizing image sensitivity resolution and accuracy. *NeuroImage*, 23, S275–88.
- BOAS, D. A., GAUDETTE, T. et ARRIDGE, S. R. (2001b). Simultaneous imaging and optode calibration with diffuse optical tomography. *Opt. Express*, 8, 263–70.
- BODEN, S., OBRIG, H., KOHNCKE, C., BENAÏ, H., KOCH, S. P. et STEINBRINK, J. (2007). The oxygenation response to functional stimulation : Is there a physiological meaning to the lag between parameters? *NeuroImage*, 36, 100–07.
- BOVERMAN, G., MILLER, E. L., LI, A., ZHANG, Q., CHAVES, T., BROOKS, D. H. et BOAS, D. A. (2005). Quantitative spectroscopic diffuse optical tomography of the breast guided by imperfect a priori structural information. *Phys. Med. Biol.*, 50, 3941–56.
- BUXTON, R., ULUDAG, K., DUBOWITZ, D. et LIU, T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*, 23, S220–33.
- CAHN, B. R. et POLICH, J. (2006). Meditation states and traits : EEG ERP and neuroimaging studies. *Physiol. Bulletin*, 132, 180–211.
- CHAPUISAT-LEMAY, S., DEHAES, M., GROVA, C., PÉLÉGRINI-ISSAC, M., LESAGE, F. et BENALI, H. (2010). Diffuse optical imaging-based prior for Bayesian estimation of source reconstruction in electroencephalography. *Phys. Med. Biol.*, en révision.
- CHEONG, W. F., PRAHL, S. A. et WELCH, A. J. (1990). A review of the optical properties of biological tissues. *IEEE J. Quant. Elec.*, 26, 2166–85.
- COHEN-ADAD, J., CHAPUISAT, S., DOYON, J., ROSSIGNOL, S., LINA, J.-M., BENALI, H. et LESAGE, F. (2007). Activation detection in diffuse optical imaging by means of the general linear model. *NeuroImage*, 11, 616–29.

- COINTEPAS, Y., GEFFROY, D., SOUEDET, N., DENGHIEN, I. et RIVIÈRE, D. (2010). The BrainVISA project : a shared software development infrastructure for biomedical imaging research. *Proc. 16th HBM*. Ftp ://ftp.cea.fr/pub/dsv/anatomist/papers/Cointepas-HBM10.pdf.
- CUNNINGTON, R., WINDISCHBERGER, C. et MOSER, E. (2005). Premovement activity of the pre-supplementary motor area and the readiness for action : Studies of time-resolved event-related functional MRI. *Hum. Mov. Sci.*, 24, 644–56.
- DAUNIZEAU, J., GROVA, C., MARRELEC, G., MATTOUT, J., JBABDI, S., PÉLÉGRINI-ISSAC, M., LINA, J.-M. et BENALI, H. (2007). Symmetrical event-related EEG/fMRI information fusion in a variational Bayesian framework. *NeuroImage*, 36, 69–87.
- DAUNIZEAU, J., GROVA, C., MATTOUT, J., MARRELEC, G., CLONDA, D., GOU-LARD, B., PÉLÉGRINI-ISSAC, M., LINA, J.-M. et BENALI, H. (2005). Assessing the relevance of fMRI-based prior in the EEG inverse problem : a Bayesian model comparison approach. *IEEE Trans. Signal Proc.*, 53, 3461–72.
- DEHAES, M. et LESAGE, F. (2010). Hybrid boundary element method applied to volumetric diffuse optical tomography. *Phys. Med. Biol.*, En révision.
- DEGHANI, H., WHITE, B. R., ZEFF, B. W., TIZZARD, A. et CULVER, J. P. (2009). Depth sensitivity and image reconstruction analysis of dense imaging arrays for mapping brain function with diffuse optical tomography. *Appl. Opt.*, 48, D137–43.
- DEMOMENT, G. (1989). Image reconstruction and restoration : overview of common estimation structures and problems. *IEEE Trans. Acoust.*, 37, 2024–36.
- DEVOR, A., ULBERT, I., DUNN, A. K., NARAYANAN, S. N., JONES, S. R., ANDER-MANN, M. L., BOAS, D. A. et DALE, A. M. (2005). Coupling of the cortical hemodynamic response to cortical and thalamic neuronal activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102, 3822–27.
- EBERSOLE, J. S. et PEDLEY, T. A. (2003). *Current practice of clinical encephalography*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphie, troisième édition.
- ELSINGER, C. L., HARRINGTON, D. L. et RAO, S. M. (2006). From preparation to online control : Reappraisal of neural circuitry mediating internally generated and externally guided actions. *NeuroImage*, 31, 1177–87.
- ENFIELD, L. C., GIBSON, A. P., EVERDELL, N. L., DELPY, D. T., SCHWEIGER, M., ARRIDGE, S. R., RICHARDSON, C., KESHTGAR, M., DOUEK, M. et HEBDEN, J. C. (2007). Three-dimensional time-resolved optical mammography of the uncompressed breast. *Appl. Opt.*, 46, 3628–38.

- FERGUS, A. et LEE, K. S. (1997). Gabaergic regulation of cerebral microvascular tone in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 17, 992–1003.
- FRANCESCHINI, M., TORONOV, V., FILIACI, M., GRATTON, E. et FANTINI, S. (2000). On-line optical imaging of the human brain with 160 ms temporal resolution. *Opt. Express*, 6, 49–57.
- FRANCESCHINI, M. A., NISSILÄ, I., WU, W., DIAMOND, S. G., BONMASSAR, G. et BOAS, D. A. (2008). Coupling between somatosensory evoked potentials and hemodynamic response in the rat. *NeuroImage*, 41, 189–203.
- FRISTON, K., MECHELLI, A., TURNER, R. et PRICE, C. (2000). Nonlinear responses in fMRI : the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. *NeuroImage*, 12, 466–77.
- GERARDIN, E., POCHON, J., POLINE, J., TREMBLAY, L., DE MOORTELE, P. V., LEVY, R., DUBOIS, B., BIHAN, D. L. et LEHERICY, S. (2004). Distinct striatal regions support movement selection preparation and execution. *NeuroReport*, 15, 2327–31.
- GIBSON, A. P., HEBDEN, J. C. et ARRIDGE, S. R. (2005). Recent advances in diffuse optical imaging. *Phys. Med. Biol.*, 50, R1–43.
- GIROUARD, H. et IADECOLA, C. (2006). Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension stroke and Alzheimer disease. *J. Appl. Physiol.*, 100, 328–35.
- GROVA, C., DAUNIZEAU, J., KOBAYASHI, E., BAGSHAW, A. P., LINA, J.-M., DUBEAU, F. et GOTMAN, J. (2008). Concordance between distributed EEG source localization and simultaneous EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *NeuroImage*, 39, 755–74.
- GROVA, C., DAUNIZEAU, J., LINA, J.-M., BÉNAR, C. G., BENALI, H. et GOTMAN, J. (2006a). Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. *NeuroImage*, 29, 734–53.
- GROVA, C., MAKNI, S., FLANDIN, G., CIUCIU, P., GOTMAN, J. et POLINE, J. B. (2006b). Anatomically informed interpolation of fMRI data on the cortical surface. *NeuroImage*, 31, 1475–86.
- HALE, G. M. et QUERRY, M. R. (1973). Optical constants of water in the 200nm to 200 μ m wavelength region. *Appl. Opt.*, 12, 555–63.
- HASKELL, R. C., SVAASAND, L. O., TSAY, T.-T., FENG, T.-C., MCADAMS, M. S. et TROMBERG, B. J. (1994). Boundary conditions for the diffusion equation in radiative transfer. *J. Opt. Soc. Amer. A*, 11, 2727–41.
- HAUEISEN, J., RAMON, C., EISELT, M., BRAUER, H. et NOWAK, H. (1997). Influence of tissues resistivities on neuromagnetic fields and electric potentials studied with a finite element model of the head. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44, 727–35.

- HAYAKAWA, C. K., SPANIER, J., BEVILACQUA, F., DUNN, A. K., YOU, J. S., TROMBERG, B. J. et VENUGOPALAN, V. (2001). Perturbation Monte Carlo methods to solve inverse photon migration problems in heterogeneous tissues. *Opt. Lett.*, 26, 1335–37.
- HEISKALA, J., HILTUNEN, P. et NISSILÄ, I. (2009). Significance of background optical properties, time-resolved information and optode arrangement in diffuse optical imaging of term neonates. *Phys. Med. Biol.*, 54, 535–54.
- HELMHOLTZ, H. (1853). Über einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche. *Ann. Phys. Chem.*, 89, 211–233 et 353–377.
- HENSON, R. N., FLANDIN, G., FRISTON, K. J. et MATTOU, J. (2010). A parametric empirical Bayesian framework for fMRI-constrained MEG/EEG source reconstruction. *Hum. Brain Mapp.*, sous presse.
- HEUSER, D. (1978). The significance of cortical extracellular H^+ K^+ and Ca^{2+} activities for regulation of local cerebral blood flow under conditions of enhanced neuronal activity. *Ciba. Found. Symp.*, 352, 339–53.
- HIELSCHER, A. H., ALCOUFFE, R. E. et BARBOUR, R. L. (1998). Comparison of finite-difference transport and diffusion calculations for photon migration in homogeneous and heterogeneous tissues. *Phys. Med. Biol.*, 43, 1285–302.
- HUPPERT, T. J., HOGE, R. D., DIAMOND, S. G., FRANCESCHINI, M. A. et BOAS, D. A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *NeuroImage*, 29, 368–82.
- IADECOLA, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 5, 347–60.
- ISHIMARU, A. (1997). *Wave propagation and scattering in random media*. IEEE Press, New York.
- JANCKE, L., KAI, L. et KOENEKE, S. (2006). Converging evidence of ERD/ERS and BOLD responses in motor control research. *Prog. Brain Res.*, 159, 261–271.
- JASPER, H. H. (1958). The 10-20 electrode system of the International Federation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 10, 370–75.
- JÖBSIS, F. F. (1977). Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198, 1264–67.
- KAPIO, J. et SOMERSALO, E. (2007). Statistical inverse problems : Discretization, model reduction and inverse crimes. *J. Comput. Appl. Math.*, 198, 493–504.
- KLEIN, S. et THORNE, B. M. (2007). *Biological physiology*. Worth, New York.

- KOCH, S. P., KOENDGEN, S., BOURAYOU, R., STEINBRINK, J. et OBRIG, H. (2008). Individual alpha-frequency correlates with amplitude of visual evoked potential and hemodynamic response. *NeuroImage*, 41, 233–42.
- KRIMER, L. S., 3RD MULY, E. C., WILLIAMS, G. V. et GOLDMAN-RAKIC, P. S. (1998). Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation. *Nat. Neurosci.*, 1, 286–89.
- KUSCHINSKY, W., WAHL, M., BOSSE, O. et THURAU, K. (1972). Perivascular potassium and pH as determinants of local pial arterial diameter in cats. *Circ. Res.*, 31, 240–47.
- KYBIC, J., CLERC, M., ABOUD, T., FAUGERAS, O., KERIVEN, R. et PAPADOPOULO, T. (2005). A common formalism for the integral formulations of the forward EEG problem. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 24, 12–28.
- LANGE, N., STROTHER, S. C., ANDERSON, J. R., NIELSEN, F. A., HOLMES, A. P., KOLENDA, T., SAVOY, R. et HANSEN, L. K. (1999). Plurality and resemblance in fMRI data analysis. *NeuroImage*, 10, 282–303.
- LEMIEUX, L., MCBRIDE, A. et HAND, J. W. (1996). Calculation of electric potentials on the surface of a realistic head model by finite differences. *Phys. Med. Biol.*, 41, 1079–91.
- LINA, J.-M., DEHAES, M., MATTEAU-PELLETIER, C. et LESAGE, F. (2008). Complex wavelets applied to diffuse optical spectroscopy from brain activity detection. *Opt. Express*, 16, 1029–50.
- LITVAK, V. et FRISTON, K. (2008). Electromagnetic source reconstruction for group studies. *NeuroImage*, 42, 1490–98.
- LIU, J. Z., YAO, B., SIEMIONOW, V., SAHGAL, V., WANG, X., SUN, J. et YUE, G. H. (2005). Fatigue induces greater brain signal reduction during sustained than preparation phase of maximal voluntary contraction. *Brain Res.*, 1057, 113–26.
- LIU, Z., RIOS, C., ZHANG, N., YANG, L., CHEN, W. et HE, B. (2010). Linear and nonlinear relationships between visual stimuli, EEG and BOLD fMRI signals. *NeuroImage*, 50, 1054–66.
- MACKERT, B.-M., LEISTNER, S., SANDER, T., LIEBERT, A., WABNITZ, H., BURGHOF, M., TRAHMS, L., MACDONALD, R. et CURIO, G. (2008). Dynamics of the cortical coupling analyzed by simultaneous DC-magnetoencephalography and time-resolved near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 39, 979–86.
- MACNAB, A. J. et STOTHERS, L. (2008). Development of a near-infrared spectroscopy instrument for applications in urology. *Can. J. Urol.*, 15, 4233–40.

- MANTINI, D., PERRUCCI, M. G., CUGINI, S., FERRETTI, A., ROMANI, G. L. et GRATTA, C. D. (2007). Complete artifact removal for EEG recorded during continuous fMRI using independent component analysis. *NeuroImage*, 34, 598–607.
- MARIN, G., GUERIN, C., BAILLET, S., GARNERO, L. et MEUNIER, G. (1998). Influence of skull anisotropy for the forward and inverse problem in EEG : Simulation studies using FEM on realistic head models. *Hum. Brain Mapp.*, 6, 250–69.
- MARRELEC, G., BENALI, H., CIUCIU, P., PÉLÉGRINI-ISSAC, M. et POLINE, J. (2003). Robust Bayesian estimation of the hemodynamic response function in event-related BOLD fMRI using basic physiological information. *Hum. Brain Mapp.*, 19, 1–17.
- MEYZONNETTE, J.-L. et LÉPINE, T. (2001). *Bases de radiométrie optique*. Cépaduès-éditions, Toulouse, seconde édition.
- MONTÉCOT, C., SEYLAZ, J. et PINARD, E. (1998). Carbon monoxide regulates cerebral blood flow in epileptic seizures but not in hypercapnia. *Neuroreport*, 9, 2341–46.
- MOONEN, C. et BANDETTINI, P. (1999). *Functional MRI*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- MOOSMANN, M., RITTER, P., KRASTEL, I., BRINK, A., THEES, S., BLANKENBURG, F., TASKIN, B., OBRIG, H. et VILLRINGER, A. (2003). Correlates of the alpha rythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 20, 145–58.
- MOSHER, J., LEAHY, R., SHATTUCK, D. et BAILLET, S. (1999). MEG Source Imaging using multipolar expansions. Springer, éditeur, *16th Conference on Information Processing in Medical Imaging*. Berlin/Heidelberg, 15–28.
- MOSHER, J. et LEAHY, R. M. (1996). Eeg and meg source localization using recursively applied (rap) music. *1996 Conference Record of the Thirtieth Asilomar Conference*. 1201–1207.
- NANGINI, C., HLUSHCHUK, Y. et HARI, R. (2009). Predicting stimulus-rate sensitivity of human somatosensory fMRI signals with MEG. *Hum. Brain Mapp.*, 30, 1824–32.
- NANGINI, C., TAM, F. et GRAHAM, S. J. (2008). A novel method for integrating MEG and BOLD fMRI signals with the linear convolution model in human primary somatosensory cortex. *Hum. Brain Mapp.*, 29, 97–106.
- NIEDERMEYER, E. et SILVA, F. H. L. D. (2005). *Electroencephalography : basic principles clinical applications and related fields*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphie, cinquième édition.
- NIWA, K., ARAKI, E., MORHAM, S. G., ROSS, M. E. et IADECOLA, C. (2000). Cyclooxygenase-2 contributes to functional hyperemia in whisker-barrel cortex. *J. Neurosci.*, 20, 763–70.

- NORTHINGTON, F. J., MATHERNE, G. P. et BERNE, R. M. (1992). Competitive inhibition of nitric oxide synthase prevents the cortical hyperemia associated with peripheral nerve stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 6649–52.
- OBRIG, H., ISRAEL, H., KOHL-BAREIS, M., ULUDAG, K., WENZEL, R., MÜLLER, B., ARNOLD, G. et VILLRINGER, A. (2002). Habituation of the visually evoked potential and its vascular response : implications for neurovascular coupling in the healthy adult. *NeuroImage*, 17, 1–18.
- OBRIG, H., NEUFANG, M., WENZEL, R., KOHL, M., STEINBRINK, J., EINHAUPL, K. et VILLRINGER, A. (2000a). Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *NeuroImage*, 12, 623–39.
- OBRIG, H., WENZEL, R., KOHL, M., HORST, S., WOBST, P., STEINBRINK, J., THOMAS, F. et VILLRINGER, A. (2000b). Near-infrared spectroscopy : does it function in functional activation studies of the adult brain? *Int. J. Psychophysiol.*, 35, 125–42.
- OKADA, E., FIRBANK, M., SCHWEIGER, M., ARRIDGE, S. R., COPE, M. et DELPY, D. T. (1997). Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. *Appl. Opt.*, 36, 21–31.
- OKADA, E., SCHWEIGER, M., ARRIDGE, S. R., FIRBANK, M. et DELPY, D. T. (1996). Experimental validation of monte carlo and finite-element methods of estimation of the optical path length in inhomogeneous tissue. *Appl. Opt.*, 35, 3362–71.
- OU, W., NISSILÄ, I., RADHAKRISHNAN, H., BOAS, D. A., HÄMÄLÄINEN, M. S. et FRANCESCHINI, M. A. (2009). Study of the neurovascular coupling in humans via simultaneous magnetoencephalography and diffuse optical imaging acquisition. *NeuroImage*, 46, 624–32.
- PASCUAL-MARQUI, R. D., MICHEL, C. M. et LEHMANN, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography : a new method for localizing electrical activity of the brain. *Int. J. Psychophysiol.*, 18, 49–65.
- PENG, X., CARHUAPOMA, J. R., BHARDWAJ, A., ALKAYED, N. J., FALCK, J. R., HARDER, D. R., TRAYSTMANN, R. J. et HOEHLER, R. C. (2002). Suppression of cortical functional hyperemia to vibrissal stimulation in the rat by epoxygenase inhibitors. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 283, H2029–37.
- PENROSE, R. (1955). A generalized inverse for matrices. *Proc. Cambridge Philos. Soc.*, 51, 406–13.
- RIERA, J. J., JIMENEZ, J. C., WAN, X., KAWASHIMA, R. et OZAKI, T. (2007). Nonlinear local electrovascular coupling. II : From data to neuronal masses. *Hum. Brain Mapp.*, 28, 335–54.

- RIPOLL, J., NIETO-VESPERINAS, M., ARRIDGE, S. R. et DEHGHANI, H. (2000). Boundary conditions for light propagation in diffusive media with nonscattering regions. *J. Opt. Soc. Am. A. Opt. Image Sci. Vis.*, 17, 1671–81.
- RITTER, P. et VILLRINGER, A. (2006). Simultaneous EEG-fMRI. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 30, 823–38.
- ROCHE-LABARBE, N., WALLOIS, F., PONCHEL, E., KONGOLO, G. et GREBE, R. (2007). Coupled oxygenation oscillation measured by NIRS and intermittent cerebral activation on EEG on premature infants. *NeuroImage*, 36, 718–27.
- ROVATI, L., SALVATORI, G., BULF, L. et FONDA, S. (2007). Optical and electrical recording of neural activity evoked by graded contrast visual stimulus. *Biomed. Eng.*, 6, 1–15.
- ROY, C. et SHERRINGTON, C. (1890). On the regulation of the blood-supply of the brain. *J. Physiol.*, 11, 85–108.
- RUBIO, R., BERNE, R. M., BOCKMAN, E. L. et CURNISH, R. R. (1975). Relationship between adenosine concentration and oxygen supply in rat brain. *Am. J. Physiol.*, 228, 1896–1902.
- SCHMIDT, C. (1950). *The Cerebral Circulation in Health and Disease*, vol. 144 (15). J. Am. Med. Ass., Springfield IL.
- SCHROETER, M. L., BUCHELER, M. M., MULLER, K., ULUDAG, K., OBRIG, H., LOHMANN, G., TITTEMEYER, M., VILLRINGER, A. et VON CRAMON, D. Y. (2004). Towards a standard analysis for functional near-infrared imaging. *NeuroImage*, 21, 283–90.
- SCHWARTZ, D. P., N'DIAYE, K., BELLIO, A., MATTOUT, J., PÉLÉGRINI, M., COINTEPAS, Y., RIVIÈRE, D. et DUCORPS, A. (2004). A MEG/EEG analysis toolbox for BrainVISA. *Hum. Brain Mapp.* Budapest, Hungary.
- SCREMIN, O. U., ROVERE, A. A., RAYNALD, A. C. et GIARDINI, A. (1973). Cholinergic control of blood flow in the cerebral cortex of the rat. *Stroke*, 4, 232–39.
- SIEGEL, A. M. (2004). *Investigating the temporal evolution of the cerebral hemodynamic response using diffuse optical tomography*. Thèse de doctorat, Electrical Engineering, Tufts Univ., Boston, MA, USA.
- SNYDER, A. (1991). Dipole source localization in the study of EP generators : A critique. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 80, 321–25.
- SOTERO, R. et TRUJILLO-BARRETO, N. (2008). Biophysical model for integrating neuronal activity, EEG, fMRI and metabolism. *NeuroImage*, 39, 290–309.

- STEINBRINK, J., VILLRINGER, A., KEMPF, F., HAUX, D., BODEN, S. et OBRIG, H. (2006). Illuminating the BOLD signal : combined fMRI-fNIRS studies. *Magn. Reson. Imaging*, 24, 495–505.
- STRANGMAN, G., CULVER, J. P., THOMPSON, J. H. et BOAS, D. A. (2002). A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *NeuroImage*, 17, 719–31.
- STRANGMAN, G., FRANCESCHINI, M. et BOAS, D. (2003). Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *NeuroImage*, 18, 865–79.
- THAKOR, N. et TONG, S. (2004). Advance in quatitative electroencephalogram analysis methods. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 6, 453–95.
- THEVENET, M., BERTRAND, O., PERRIN, F., DUMONT, T. et PERNIER, J. (1991). The finite element method for a realistic head model of electrical brain activities : preliminary results. *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, 12, 89–94.
- ULUDAG, K., KOHL, M., STEINBRINK, J., OBRIG, H. et VILLRINGER, A. (2002). Cross talk in the Lambert-Beer calculation for near-infrared wavelengths estimated by Monte Carlo simulations. *J. Biomed. Opt.*, 7, 51–59.
- ULUDAG, K., STEINBRINK, J., VILLRINGER, A. et OBRIG, H. (2004). Separability and cross talk : optimizing dual wavelength combinations for near-infrared spectroscopy of the adult head. *NeuroImage*, 22, 583–89.
- VASIOS, C. E., ANGELONE, L. M., PURDON, P. L., AHVENINEN, J., BELLIVEAU, J. W. et BONMASSAR, G. (2006). EEG/(f)MRI measurements at 7 Tesla using a new cap ('InkCap'). *NeuroImage*, 33, 1082–92.
- VILLRINGER, A., PLANCK, J., HOCK, C., SCHLEINKOFER, L. et DIRNAGL, U. (1993). Near-infrared spectroscopy (NIRS) : a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci. Lett.*, 154, 101–04.
- WAN, X., RIERA, J., IWATA, K., TAKAHASHI, M., WAKABAYASHI, T. et KAWASHIMA, R. (2006). The neural basis of the hemodynmic response nonlinearity in human primary visual cortex : Implications for neurovascular coupling mechanism. *NeuroImage*, 32, 616–25.
- WANG, L. V., JACQUES, S. L. et ZHENG, L. (1995). MCML-Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 47, 131–46.
- WOODWARD, M. J. (1989). A qualitative comparison of the first-order Born and Rytov approximations. *Report of the Stanford Exploration Project*, 60, 203–14. <http://sep.stanford.edu/oldreports/sep60/> .

- WORSLEY, K. J. et FRISTON, K. J. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited—again. *NeuroImage*, 2, 173–81.
- YAKSH, T. L., WANG, J. Y. et L, G. V. (1987). Cortical vasodilatation produced by vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and by physiological stimuli in the cat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 7, 315–26.
- YAN, Y., NUNEZ, P. L. et HART, R. T. (1991). Finite element model of the human head : scalp potentials due to dipole sources. *Med. Biol. Eng. Comp.*, 29, 475–81.
- YOSHINO, K., MIKAMI, A. et KUBOTA, K. (1998). Neuronal activities in the ventral premotor cortex during a visually guided jaw movement in monkeys. *Neurosci. Res.*, 30, 321–32.
- YVERT, B., BERTRAND, O., THÉVENET, M., ECHALLIER, J.-F. et PERNIER, J. (1997). A systematic evaluation of the spherical model accuracy in EEG dipole localization. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 102, 452–59.

ANNEXE A

Résultats complémentaires des acquisitions EEG-IOD sur les activations de préparation au mouvement

Les résultats des trois autres sujets enregistrés lors de l'étude sur la préparation des mouvements sont présentés dans cette annexe. Afin de ne pas confondre les résultats de chacun, les résultats de chaque sujet sont présentés dans des sections différentes.

Dans cette annexe, les analyses présentées sont uniquement celles nécessaires à la comparaison EEG/IOD : pour chaque sujet, les signaux moyennés ainsi que les cartographies lors de la préparation et de l'exécution du mouvement sont présentés pour l'EEG, et, pour l'IOD, seule la moyenne des signaux est représentée. Ainsi, les électrodes de l'EEG et les paires de l'IOD activées peuvent être identifiées, et mises en correspondance¹.

Pour des raisons d'incompatibilité de certains logiciels avec les formats de données, les images d'EEG montrées dans cette annexe n'ont pas été obtenues avec le même logiciel que les images montrées dans le texte. On peut noter en particulier que les signaux temporels d'EEG sont opposés par rapport à ceux montrés au chapitre 5. L'activité de préparation au mouvement qui apparaissait dans le chapitre 5 comme une diminution du niveau de base, apparaît ici comme une augmentation.

A.1 Performance des sujets

Le tableau A.1 résume les temps de réaction de tous les sujets.

Les temps de réaction moyens ne sont pas significativement différents les uns des autres.

Le tableau A.2 résume les temps d'exécution de tous les sujets.

Les temps de d'exécution moyens ne sont pas significativement différents les uns des autres.

1. La correspondance entre les électrodes de l'EEG et les paires de l'IOD est la même pour tous les sujets et est schématisée en figure 5.3, p.61.

Tableau A.1 Temps de réaction pour l'ensemble des sujets (en ms). TDR₁ correspond au temps de réaction moyen pour la première session, et TDR₂, celui pour la seconde.

	TDR ₁		TDR ₂		TDR moyen	
Sujet 1	697	±145	765	±100	732	±127
Sujet 2	925	±431	804	±107	855	±299
Sujet 3	1085	±394	988	±277	1038	±342
Sujet 4	748	±146	820	±136	784	±145

Tableau A.2 Temps d'exécution pour l'ensemble des sujets (en ms). TDE₁ correspond au temps d'exécution moyen pour la première session, et TDE₂, celui pour la seconde.

	TDE ₁		TDE ₂		TDE moyen	
Sujet 1	1401	±192	2582	±244	2017	±635
Sujet 2	2628	±104	2567	±135	2597	±125
Sujet 3	2017	±326	2394	±483	2203	±449
Sujet 4	2109	±287	3198	±350	2654	±634

A.2 Résultats du sujet 1

A.2.1 Signaux temporels

La moyenne temporelle des signaux d'EEG du sujet 1 est représentée en figure A.1.

Sur les signaux temporels d'EEG du sujet 1 (figure A.1), il apparaît un décours temporel particulier à l'instant de l'exécution : la plupart des électrodes montrent un maximum ou un minimum au temps $t=0$ s. Ce décours temporel ne commence environ qu'à -0,5 s et se termine environ à +0,7 s. Il est peut probable que ce phénomène soit lié à l'exécution du mouvement, car l'exécution débutait à $t=0$ s et se terminait en moyenne à +2 s.

On voit une légère activité de préparation au mouvement sur les électrodes CPz et CP2. Ces électrodes sont plus postérieures les électrodes activées pour le sujet 4.

A.2.2 Cartographies

Les cartographies de préparation (environ 1 s avant le mouvement) et d'exécution (environ 60 ms après le début du mouvement) du mouvement sont respectivement présentées en figure A.2 et A.3.

Les deux cartographies, de préparation (figure A.2) et d'exécution (figure A.3) du mouvement, sont présentées à la même échelle de couleurs : du bleu clair (-10 μ V) au rouge clair

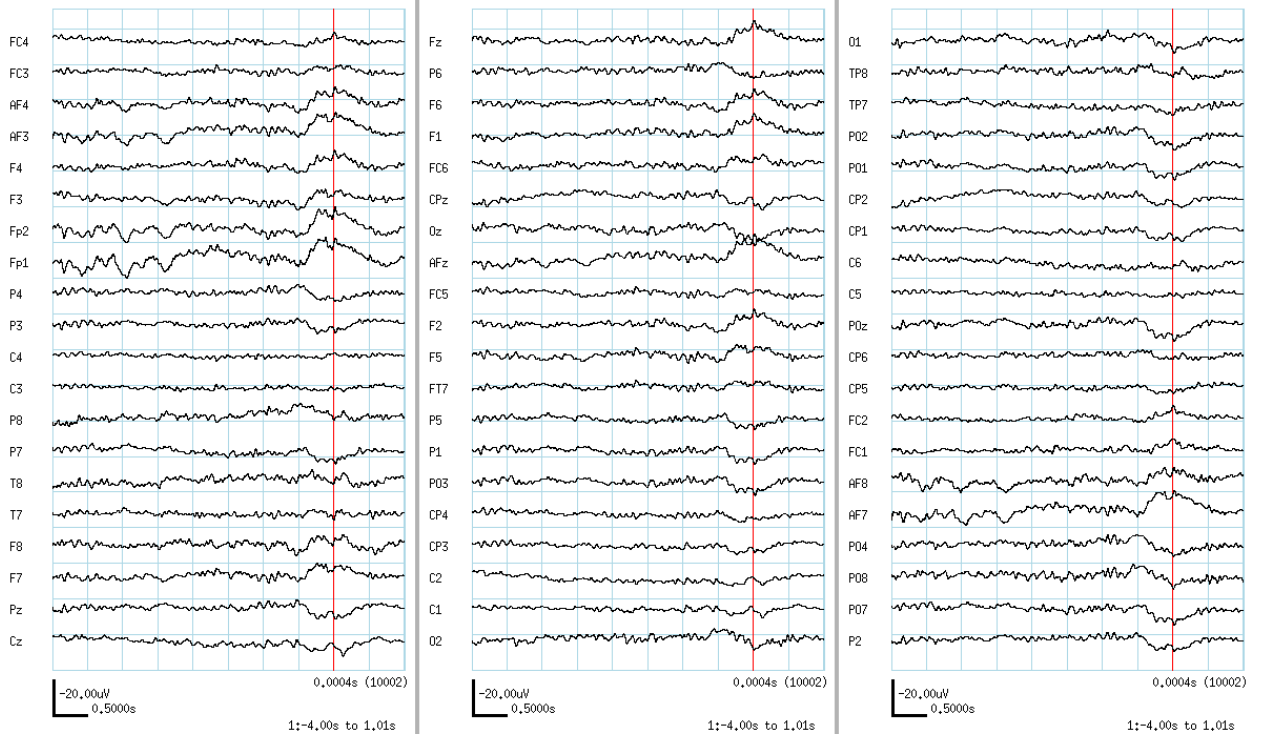


Figure A.1 Moyenne des signaux temporels de l'EEG pour le sujet 1.

(+10 μV), le noir représentant un potentiel nul.

La cartographie de préparation du mouvement (figure A.2) montre une activité faible (les potentiels ne dépassent pas $\pm 5\mu\text{V}$). Un faible pôle négatif apparaît autour de Cz, et deux pôles légèrement négatifs autour de AF7 et P8.

La cartographie de l'exécution du mouvement (A.3) montre seulement un pôle positif et un pôle négatif avec des potentiels nettement plus élevés que ceux de la préparation du mouvement. Pour une exécution de mouvement, on s'attendrait à avoir une activité ni frontale (pôle positif), ni occipitale (pôle négatif)². Ces cartographies ne permettent pas de déterminer des zones activées.

2. Le cortex visuel est au niveau occipital, mais les changements dans l'affichage ne sont pas suffisamment importants pour obtenir une telle activité.

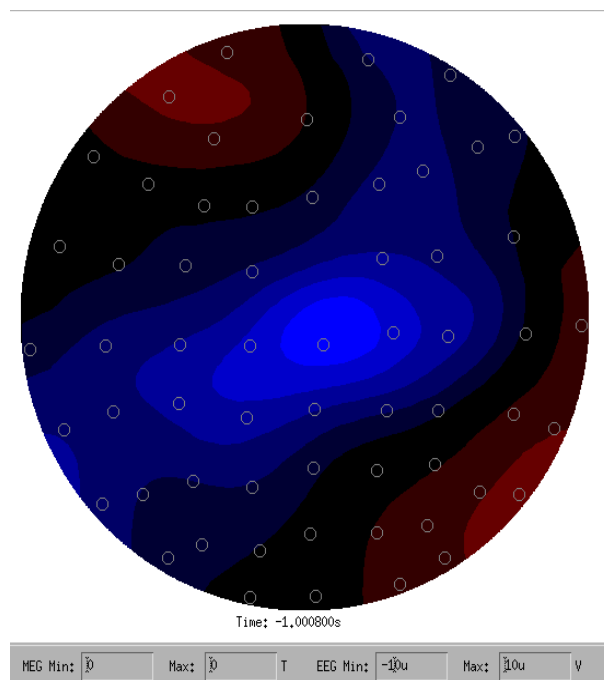


Figure A.2 Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 1 lors de la préparation du mouvement (environ 1 s avant le mouvement).

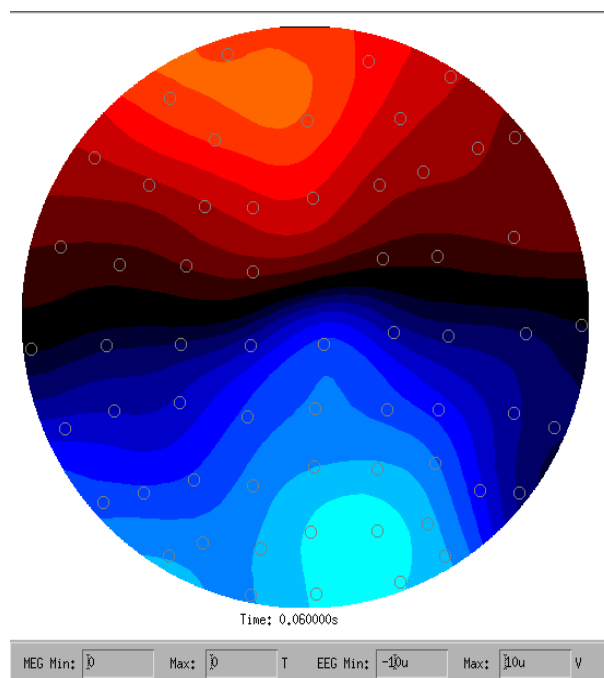


Figure A.3 Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 1 lors de l'exécution du mouvement (environ 60 ms après le début du mouvement).

A.2.3 Moyenne des signaux

La moyenne des concentrations, $[\text{HbO}_2]$ et $[\text{Hb}]$, sont représentées sur la figure A.4.

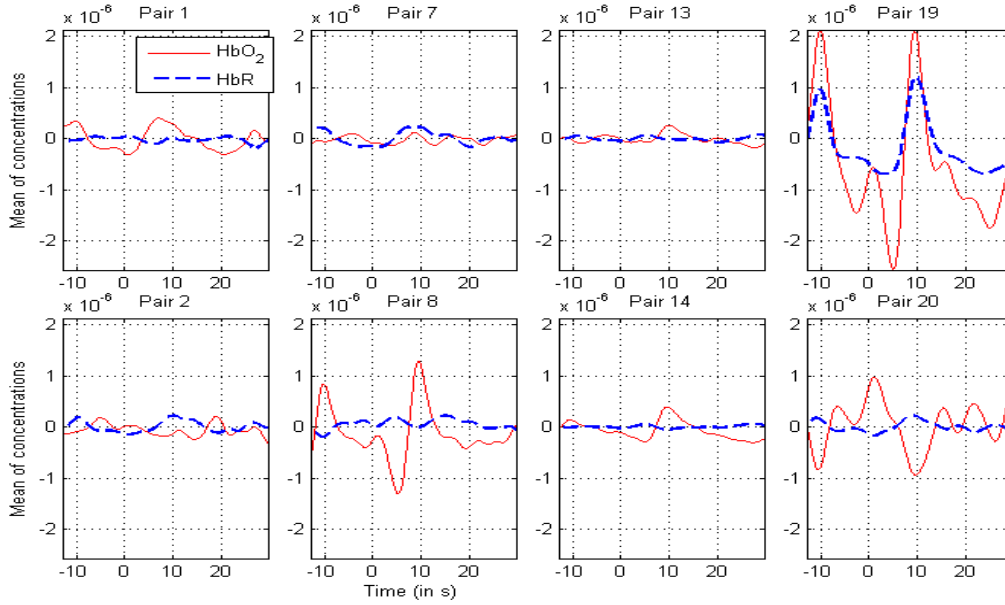


Figure A.4 Résultats de la moyenne de l'IOD du sujet 1 pour toutes les paires courtes. $[\text{HbO}_2]$ est représentée en ligne continue rouge et $[\text{Hb}]$ en pointillées bleus.

Les moyennes de concentrations montrent une activité sur la paire 1, apparaissant légèrement en retard : environ 3 s après le début de l'exécution, d'après le temps d'exécution du sujet 1, l'exécution était déjà terminée à cet instant. La paire 14 montre également une légère activité, mais encore plus en retard.

Le sujet 1 montre de légères activités en EEG comme en IOD, mais dans les deux cas, on peut légitimement se demander si ces activités réellement liées au mouvement : les localisations des cartographies n'apparaissent qu'au niveau frontal et occipital, les paires de l'IOD ne montrent des activations qu'après la fin de l'exécution de la séquence.

A.3 Résultats du sujet 2

A.3.1 Signaux temporels

La moyenne temporelle des signaux d'EEG du sujet 2 est représentée en figure A.5.

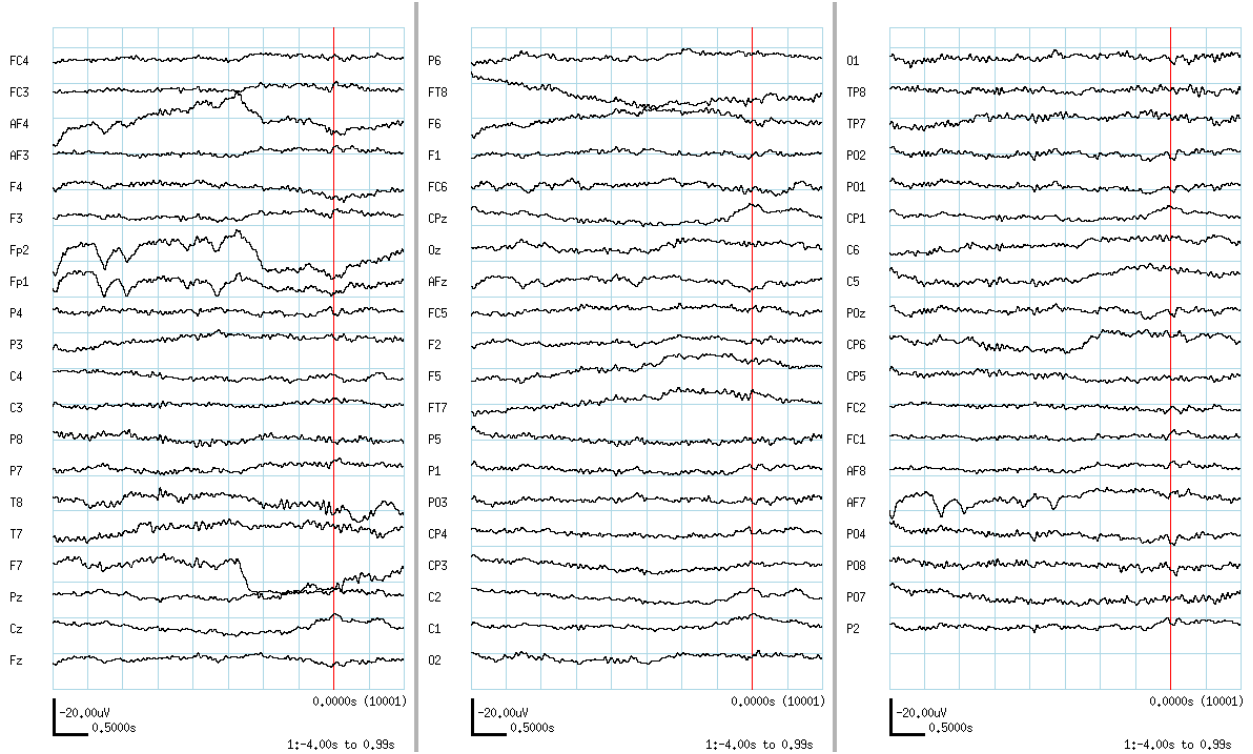


Figure A.5 Moyenne des signaux temporels de l'EEG pour le sujet 2.

Sur les signaux temporels d'EEG du sujet 2 (figure A.5), plusieurs électrodes frontales (Fp1, Fp2, AF4, AF7 et dans une moindre mesure AFz) montre une activité artéfactuelle : un décours temporel particulier lors de la préparation, et disparaissant environ 1 s avant le début de l'exécution.

L'électrode F7 montre également un décours temporel particulier : environ 1,3 s avant l'exécution, une chute nette du signal apparaît.

Un décours temporel similaire à celui d'une activité de préparation au mouvement apparaît sur les électrodes F6 et FT7. Il est étonnant de trouver une activité de préparation au mouvement au niveau temporal (FT7). En contrepartie, l'électrode F6 était également activée pour le sujet 4.

A.3.2 Cartographies

Les cartographies de préparation et d'exécution du mouvement sont respectivement présentées en figure A.6 et A.7.

Les deux cartographies (figures A.6 et A.7) sont présentées à la même échelle de couleurs :

du bleu clair ($-10 \mu\text{V}$) au rouge clair ($+10 \mu\text{V}$).

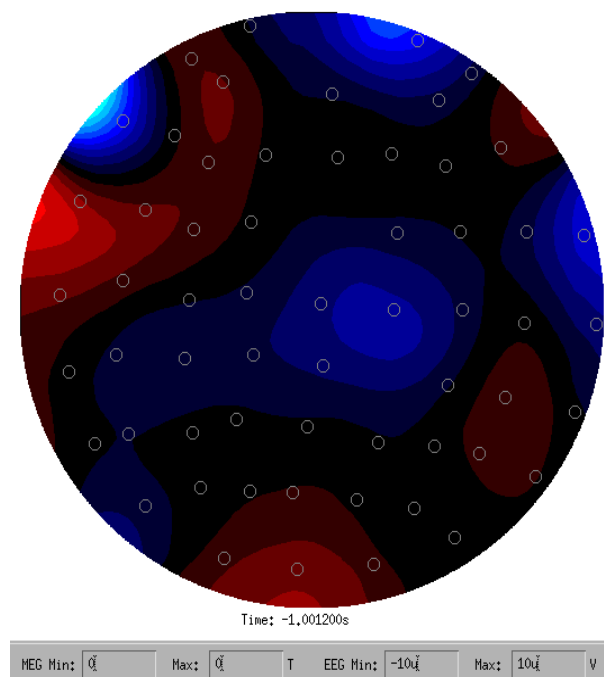


Figure A.6 Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 2 lors de la préparation du mouvement (environ 1 s avant le mouvement).

La cartographie de préparation (figure A.6) montre plusieurs pôles positifs et négatifs. Les pôles les plus intenses apparaissent sur FT7 (positif) et F7 (négatif). En voyant le décours temporel de F7, on peut se poser des question sur le fait d'interpréter un seul instant dans les cartographies.

La cartographie de l'exécution du mouvement (A.7) montre seulement un pôle positif au niveau frontal. Encore une fois, pour une exécution de mouvement, on ne s'attendrait pas à avoir une activité frontale marquée. De plus, deux pôles négatifs apparaissent de manière symétrique autour de TP7 et TP8. Ces dernière sont a priori trop temporelle pour correspondre à une activité du cortex moteur (ou pré-moteur).

En résumé, ces cartographies montrent des zones activées qui ne peuvent pas être reliées à des activités dans le cortex moteur ou pré-moteur.

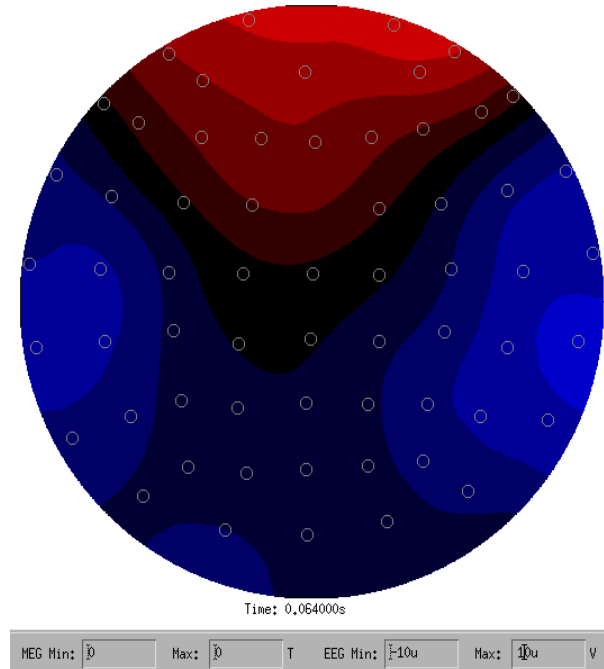


Figure A.7 Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 2 lors de l'exécution du mouvement (environ 60 ms après le début du mouvement).

A.3.3 Moyenne des signaux

La moyenne des concentrations, $[HbO_2]$ et $[Hb]$, sont représentées sur la figure A.8.

Pour le sujet 2, les moyennes de concentrations montrent une activité sur les paire 2, 8, 14 et 19. Il semble étonnant qu'un mouvement des doigts aussi léger que de taper une séquence sur un clavier puisse donner une activation visible sur autant de paires. On peut noter que sur la paire 19, la réponse hémodynamique ne débute qu'environ 5 s après le début de l'exécution, donc après la fin de l'exécution. La paire 13 montre également une activité, mais la réponse en $[HbO_2]$ est en retard d'environ 3 s par rapport à celle en $[Hb]$.

Le sujet 2 montre une activité électrique sur F6, or cette électrode correspond à la paire 19 de l'IOD (entre F4 et F6). Une activité hémodynamique apparaît bien sur la paire 19, mais cette activité débute en retard. On peut donc émettre un doute sur la relation entre activité électrique et hémodynamique pour ce sujet.

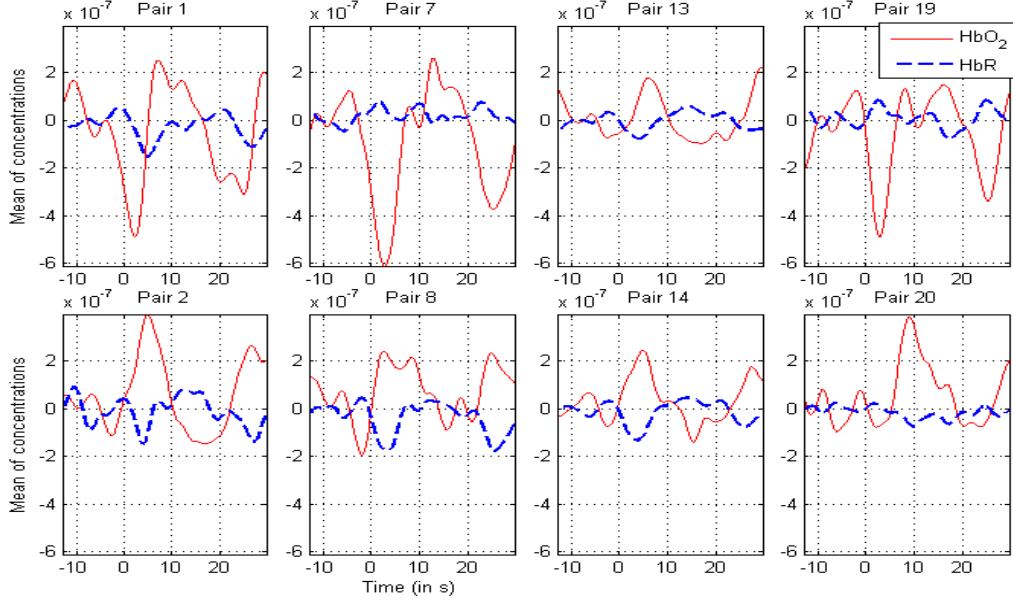


Figure A.8 Résultats de la moyenne de l'IOD du sujet 2 pour toutes les paires courtes. $[HbO_2]$ est représentée en ligne continue rouge et $[Hb]$ en pointillées bleus.

A.4 Résultats du sujet 3

A.4.1 Signaux temporels

La moyenne temporelle des signaux d'EEG du sujet 3 est représentée en figure A.9.

Comme pour le sujet 2, les électrodes frontales montrent un décours temporel particulier. Fp1, Fp2, AFz, AF3, AF4, AF7 et AF8 (c'est-à-dire toutes les électrodes les plus antérieures) montrent ce décours a priori artéfactuel.

En dehors de cet artéfact, aucune électrode ne possède un décours temporel similaire à une activité de préparation au mouvement.

A.4.2 Cartographies

Les cartographies de préparation et d'exécution du mouvement sont respectivement présentées en figure A.10 et A.11.

Les deux cartographies (figures A.10 et A.11) sont présentées à la même échelle de couleurs : du bleu clair ($-10 \mu V$) au rouge clair ($+10 \mu V$).

La cartographie de préparation du mouvement (figures A.10) ne fait ressortir qu'un pôle positif au niveau frontal, et un pôle légèrement négatif au niveau occipital gauche. Comme

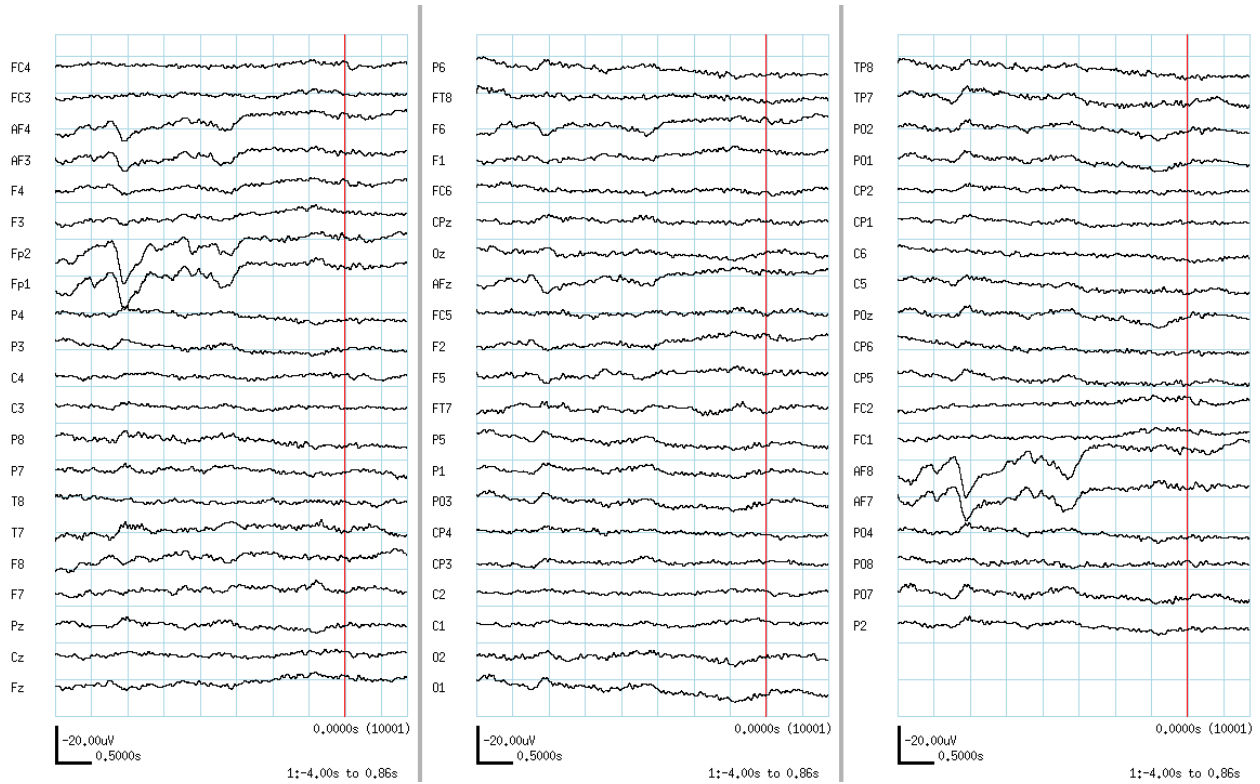


Figure A.9 Moyenne des signaux temporels de l'EEG pour le sujet 3.

pour les sujets 1 et 2, pour une exécution de mouvement, on ne s'attendrait pas à avoir une activité frontale marquée, ni une activité occipitale.

Comme pour la cartographie de préparation, la cartographie d'exécution du mouvement montre un fort pôle positif au niveau frontal. De légers pôles négatifs apparaissent également de chaque côté au niveau temporal. A priori, aucune de ces activités n'est reliée au mouvement.

A.4.3 Moyenne des signaux

La moyenne des concentrations, $[HbO_2]$ et $[Hb]$, sont représentées sur la figure A.12.

Les paires 1 et 2 montrent à plusieurs instants des $[HbO_2]$ positifs en même temps que des $[Hb]$ négatifs. Cependant, les amplitudes de ces activations étant similaires autour de 0, 10 ou 20 s, on peut se demander si l'un de pics correspond réellement à la réponse au mouvement. La paire 13 montre des similitudes avec les paires 1 et 2 au niveau de son déroulement temporel, cependant, pour la paire 13, une première réponse plutôt faible apparaît en

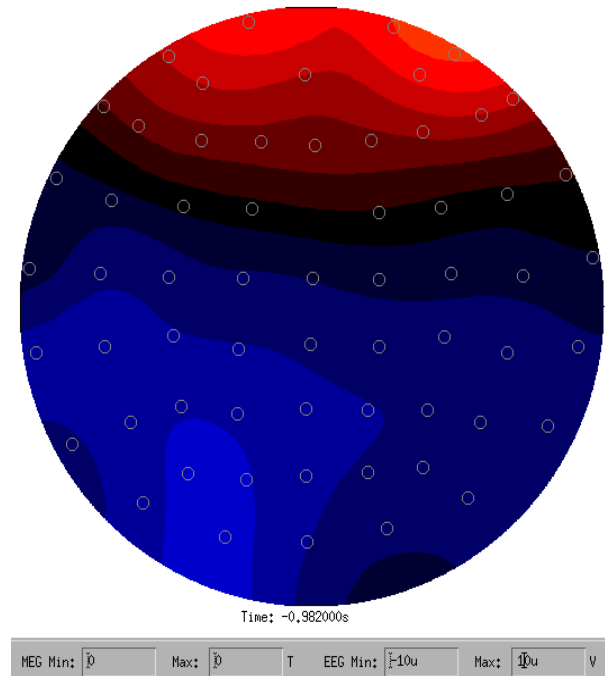


Figure A.10 Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 3 lors de la préparation du mouvement (environ 1 s avant le mouvement).

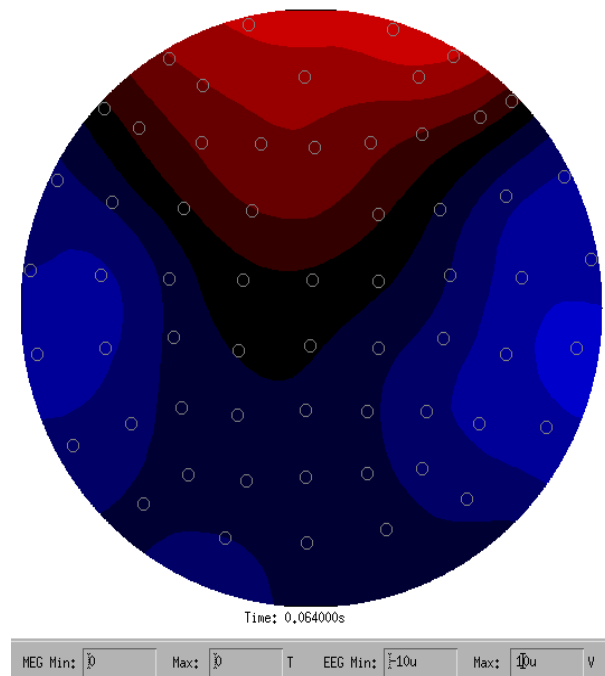


Figure A.11 Cartographie de la moyenne des signaux de l'EEG pour le sujet 3 lors de l'exécution du mouvement (environ 60 ms après le début du mouvement).

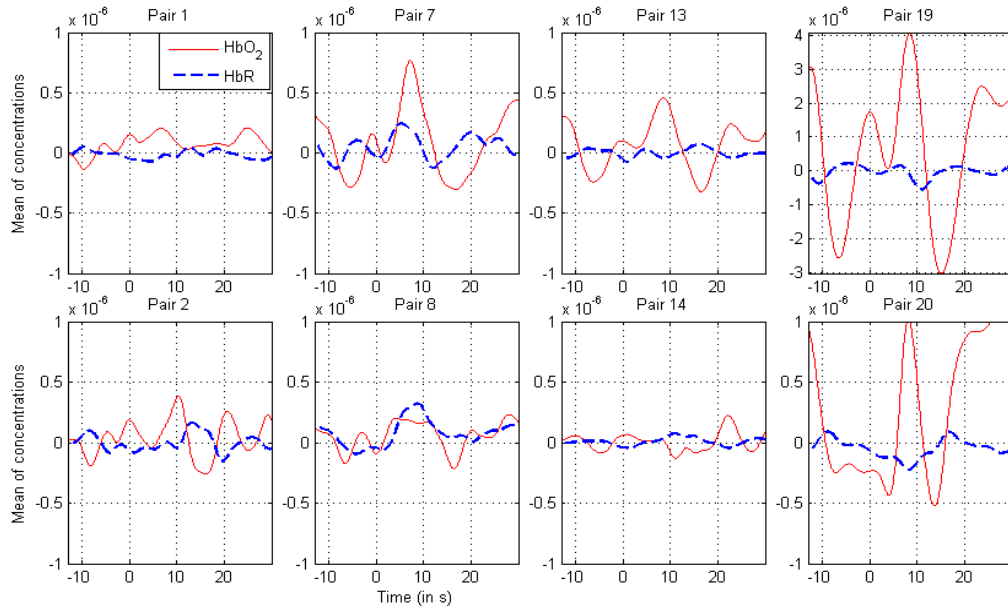


Figure A.12 Résultats de la moyenne de l'IOD du sujet 3 pour toutes les paires courtes. $[HbO_2]$ est représentée en ligne continue rouge et $[Hb]$ en pointillées bleus. Pour une raison de lisibilité des courbes, toutes les paires sont à la même échelle, sauf la paire 19.

avance par rapport au début de l'exécution ($t \approx -2$ s), et une seconde réponse plus intense en $[HbO_2]$, débute environ 3 s après le début de l'exécution. Etant donné l'instant auquel s'initie la seconde réponse, et le fait que son intensité en $[Hb]$ diminue (par rapport à la première réponse), on ne peut pas affirmer que cette réponse est liée à l'exécution de la séquence.

De manière générale, le sujet 3 ne montrant pas d'activation en EEG, aucune corrélation ne peut être faite entre les résultats de l'EEG et ceux de l'IOD.